

POWERED BY Dialog

B4

Controlled-density carriers for active substances - comprising high- and/or low-density particles and binder**Patent Assignee:** KEM ENTEC AS; KEM-EN-TEC AS; KEMEN-TEC A/S; UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS; UPFRONT CHROMOTOGRAPHY AS**Inventors:** B G-HANSEN T C; BOEG-HANSEN T C; BOG HANSEN T C; BOG-HANSEN T C; BOGHANSEN T C; LIHME A; LIHME A O; LIHME A O F; NEILSEN C S; NIELSEN C; NIELSEN C S**Patent Family (29 patents, 26 countries)**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 1992000799	A	19920123	WO 1991DK195	A	19910708	199207	B
AU 199182195	A	19920204	AU 199182195	A	19910708	199220	E
			WO 1991DK195	A	19910708		
EP 538350	A1	19930428	EP 1991913007	A	19910708	199317	E
			WO 1991DK195	A	19910708		
EP 607998	A2	19940727	EP 1991913007	A	19910708	199429	E
			EP 1994101585	A	19910708		
JP 6505911	W	19940707	JP 1991512733	A	19910708	199431	E
			WO 1991DK195	A	19910708		
HU 67261	T	19950328	WO 1991DK195	A	19910708	199518	E
			HU 199333	A	19910708		
AU 659090	B	19950511	AU 199182195	A	19910708	199527	E
EP 607998	A3	19940831	EP 1994101585	A	19910708	199531	E
EP 722771	A1	19960724	EP 1991913007	A	19910708	199634	E
			EP 1996103637	A	19910708		
EP 607998	B1	19960918	EP 1991913007	A	19910708	199642	E
			EP 1994101585	A	19910708		
EP 538350	B1	19960925	EP 1991913007	A	19910708	199643	E
			WO 1991DK195	A	19910708		
DE 69122271	E	19961024	DE 69122271	A	19910708	199648	E
			EP 1994101585	A	19910708		
DE 69122393	E	19961031	DE 69122393	A	19910708	199649	E
			EP 1991913007	A	19910708		
			WO 1991DK195	A	19910708		
ES 2094572	T3	19970116	EP 1994101585	A	19910708	199710	E

BEST AVAILABLE COPY

ES 2095944	T3	19970301	EP 1991913007	A	19910708	199716	E
US 5866006	A	19990202	WO 1991DK195	A	19910708	199912	E
			US 1993971860	A	19930308		
			US 19984316	A	19980108		
US 5935442	A	19990810	WO 1991DK195	A	19910708	199938	E
			US 1993971860	A	19930308		
EP 722771	B1	19990929	EP 1991913007	A	19910708	199945	E
			EP 1996103637	A	19910708		
DE 69131670	E	19991104	DE 69131670	A	19910708	199953	E
			EP 1996103637	A	19910708		
EP 976447	A1	20000202	EP 1996103637	A	19910708	200011	E
			EP 1999118668	A	19910708		
EP 978311	A1	20000209	EP 1991913007	A	19910708	200012	E
			EP 1996103637	A	19910708		
			EP 1999105046	A	19910708		
			EP 1999118668	A	19910708		
US 6043067	A	20000328	WO 1991DK195	A	19910708	200023	E
			US 1993971860	A	19930308		
			US 19983830	A	19980108		
CA 2086752	C	20010116	CA 2086752	A	19910708	200107	E
			WO 1991DK195	A	19910708		
JP 3168206	B2	20010521	JP 1991512733	A	19910708	200130	E
			WO 1991DK195	A	19910708		
CA 2259061	C	20011204	CA 2086752	A	19910708	200203	E
			CA 2259061	A	19910708		
CA 2259062	C	20021112	CA 2086752	A	19910708	200302	E
			CA 2259062	A	19910708		
EP 978311	B1	20041103	EP 1991913007	A	19910708	200475	E
			EP 1996103637	A	19910708		
			EP 1999105046	A	19910708		
			EP 1999118668	A	19910708		
DE 69133426	E	20041209	DE 69133426	A	19910708	200481	E
			EP 1999105046	A	19910708		
DE 69133426	T2	20051027	DE 69133426	A	19910708	200571	E
			EP 1999105046	A	19910708		

Priority Application Number (Number Kind Date): DK 19901650 A 19900709

Patent Details

Patent Number	Kind	Language	Pages	Drawings	Filing Notes
WO 1992000799	A	EN			
National Designated States,Original	AT AU BB BG BR CA CH CS DE DK ES FI GB HU JP KP KR LK LU MC MG MW NL NO PL RO SD SE SU US				
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LU NL OA SE				
AU 199182195	A	EN			PCT Application WO 1991DK195
					Based on OPI patent WO 1992000799
EP 538350	A1	EN	98	7	PCT Application WO 1991DK195
					Based on OPI patent WO 1992000799
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE				
EP 607998	A2	EN			Related to application EP 1991913007
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE				
JP 6505911	W	JA			PCT Application WO 1991DK195
					Based on OPI patent WO 1992000799
HU 67261	T	HU			PCT Application WO 1991DK195
					Based on OPI patent WO

					1992000799
AU 659090	B	EN			Previously issued patent AU 9182195
					Based on OPI patent WO 1992000799
EP 607998	A3	EN			Related to patent EP 538350
EP 722771	A1	EN			Division of application EP 1991913007
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE				
EP 607998	B1	EN	29	6	Division of application EP 1991913007
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE				
EP 538350	B1	EN	39	7	PCT Application WO 1991DK195
					Based on OPI patent WO 1992000799
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE				
DE 69122271	E	DE			Application EP 1994101585
					Based on OPI patent EP 607998
DE 69122393	E	DE			Application EP 1991913007
					PCT Application WO 1991DK195
					Based on OPI patent EP

				538350
				Based on OPI patent WO 1992000799
ES 2094572	T3	ES		Application EP 1994101585
				Based on OPI patent EP 607998
ES 2095944	T3	ES		Application EP 1991913007
				Based on OPI patent EP 538350
<u>US 5866006</u>	A	EN		Division of application WO 1991DK195
				Division of application US 1993971860
<u>US 5935442</u>	A	EN		PCT Application WO 1991DK195
				Based on OPI patent WO 1992000799
<u>EP 722771</u>	B1	EN		Division of application EP 1991913007
				Division of patent EP 538350
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE			
DE 69131670	E	DE		Application EP 1996103637
				Based on OPI patent EP 722771
<u>EP 976447</u>	A1	EN		Division of application EP 1996103637

				Division of patent EP 722771
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE			
<u>EP 978311</u>	A1	EN		Division of application EP 1991913007
				Division of application EP 1996103637
				Related to application EP 1999118668
				Division of patent EP 538350
				Division of patent EP 722771
				Related to patent EP 976447
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE			
<u>US 6043067</u>	A	EN		Division of application WO 1991DK195
				Division of application US 1993971860
CA 2086752	C	EN		PCT Application WO 1991DK195
				Based on OPI patent WO 1992000799
JP 3168206	B2	JA	29	PCT Application WO 1991DK195
				Previously

			issued patent JP 06505911
			Based on OPI patent WO 1992000799
CA 2259061	C	EN	Division of application CA 2086752
CA 2259062	C	EN	Division of application CA 2086752
EP 978311	B1	EN	Division of application EP 1991913007
			Division of application EP 1996103637
			Related to application EP 1999118668
			Division of patent EP 538350
			Division of patent EP 722771
			Related to patent EP 976447
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE		
DE 69133426	E	DE	Application EP 1999105046
			Based on OPI patent EP 978311
DE 69133426	T2	DE	Application EP 1999105046
			Based on OPI patent EP 978311

Alerting Abstract: WO A

Compsns. for use as carriers for an active substance in a fluid and having controlled density relative to

the fluid comprise high- and/or low density particles and a binder.

Examples describe: (a) hollow glass beads (HGB) bound with agarose, polyacrylamide, gelatin, agar-gelatin or chitosan; (b) HGB bound with gelatin contg. immobilised horseradish peroxidase (e.g. for waste water treatment) or yeast cells; (c) agarose-bound HGB activated with divinyl sulphone and mercaptoethanol for separating immunoglobulins from blood; (d) prods. of type (c) coupled to rabbit Ig for immunosorption of anti-Ig antibodies; (e) HGB bound with crosslinked acrylamide/acrylic acid copolymer for use as a cation exchanger, e.g. for treating waste water from the fish industry; (f) prods. of type (c) coupled to glucose oxidase; (g) prods. of type (c) coupled to N-acetylglucosamine for sepn. of wheat germ agglutinin; (h) solid glass beads bound with crosslinked acrylamide/acrylic acid copolymer or gelatin.

USE - The compsns. may be used 'as a solid phase matrix, carrier, or substrate material in a fluid bed reactor; or in a batch reactor; as a carrier of substances for sustained release; as a food material, medical, and vaccine for fish, or other animals living in water; as a material for treating waste water and m polluted waters; and as a material for treating polluted water such as oil polluted sea water' (sic).

International Classification (Main): B01D-015/02, B01D-015/08, B01J-013/02, B01J-002/00, B01J-032/00, B01J-008/20, B01J-008/32, C12N-011/00, G01N-030/48, G01N-030/58

(Additional/Secondary): A61K-047/30, A61K-009/16, B01D-015/00, B01D-015/04, B01D-039/00, B01D-039/04, B01D-039/14, B01J-013/00, B01J-019/00, B01J-002/08, B01J-002/16, B01J-002/30, B01J-020/00, B01J-020/26, B01J-020/28, B01J-020/32, B01J-008/00, B01J-008/08, B01J-008/10, B01J-008/18, B01J-008/22, B01J-008/24, B01J-008/38, C02F-001/00, C02F-001/28, C07B-063/00, C07K-001/04, C07K-001/16, C09K-003/32, C12M-001/40, C12N-011/02, G01N-030/02

US Classification, Issued: 210635000, 210656000, 210198200, 210656000, 210661000, 023313000, 422070000, 435174000, 210601000, 210632000, 210656000, 210661000, 435176000, 435178000, 435180000, 435289100, 435815000, 436526000, 436527000, 436529000, 436531000, 530412000, 530413000, 530811000, 530812000, 530813000

Original Publication Data by Authority

Australia

Publication Number: AU 659090 B (Update 199527 E)

Publication Date: 19950511

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N)

Inventor: LIHME A O F NIELSEN C S BOG-HANSEN T C

Language: EN

Application: AU 199182195 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: AU 9182195 A (Previously issued patent) WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Original IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Current IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)|AU 199182195 A (Update 199220 E)

Publication Date: 19920204

Assignee: KEM ENTEC AS (KEME-N)

Inventor: LIHME A O F NIELSEN C S BOG-HANSEN T C

Language: EN

Application: AU 199182195 A 19910708 (Local application) WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Original IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Current IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Canada

Publication Number: CA 2086752 C (Update 200107 E)

Publication Date: 20010116

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N)

Inventor: LIHME A O F NIELSEN C S BOG-HANSEN T C

Language: EN

Application: CA 2086752 A 19910708 (Local application) WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Original IPC: B01J-32/00(A) A61K-9/16(B) A61K-47/30(B) B01D-15/04(B) B01D-15/08(B) B01D-39/04(B) B01J-19/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B) C12N-11/02(B)

Current IPC: B01J-32/00(A) A61K-9/16(B) A61K-47/30(B) B01D-15/04(B) B01D-15/08(B) B01D-39/04(B) B01J-19/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B) C12N-11/02(B)|CA 2259061 C (Update 200203 E)

Publication Date: 20011204

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N)

Inventor: BOG-HANSEN T C NIELSEN C S LIHME A O F

Language: EN

Application: CA 2086752 A 19910708 (Division of application) CA 2259061 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Original IPC: B01D-15/02(A)

Current IPC: B01D-15/02(A)|CA 2259062 C (Update 200302 E)

Publication Date: 20021112

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N)

Inventor: NIELSEN C S BOG-HANSEN T C LIHME A O F

Language: EN

Application: CA 2086752 A 19910708 (Division of application) CA 2259062 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Original IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B)

Current IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B)

Germany

Publication Number: DE 69122271 E (Update 199648 E)

Publication Date: 19961024

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N)

Inventor: LIHME A NIELSEN C S BOG-HANSEN T C

Language: DE

Application: DE 69122271 A 19910708 (Local application) EP 1994101585 A 19910708 (Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: EP 607998 A (Based on OPI patent)

Original IPC: G01N-30/48(A) B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B)

B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B)
Current IPC: G01N-30/48(A) B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B)
B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B)|DE 69122393 E (Update 199649 E)
Publication Date: 19961031
Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N)
Inventor: LIHME A NIELSEN C B G-HANSEN T C
Language: DE
Application: DE 69122393 A 19910708 (Local application) EP 1991913007 A 19910708 (Application)
WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application)
Priority: DK 19901650 A 19900709
Related Publication: EP 538350 A (Based on OPI patent) WO 1992000799 A (Based on OPI patent)
Original IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B)
B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)
Current IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B)
B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)|DE 69131670 E (Update 199953 E)
Publication Date: 19991104
Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS; DK (UPFR-N)
Language: DE
Application: DE 69131670 A 19910708 (Local application) EP 1996103637 A 19910708 (Application)
Priority: DK 19901650 A 19900709
Related Publication: EP 722771 A (Based on OPI patent)
Original IPC: B01J-8/20(A) B01J-8/32(B)
Current IPC: B01J-8/20(A) B01J-8/32(B)|DE 69133426 E (Update 200481 E)
Publication Date: 20041209
****Fließbettchromatographieverfahren****
Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS; DK (UPFR-N)
Language: DE
Application: DE 69133426 A 19910708 (Local application) EP 1999105046 A 19910708 (Application)
Priority: DK 19901650 A 19900709
Related Publication: EP 978311 A (Based on OPI patent)
Original IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B) B01D-15/08(B)
Current IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B) B01D-15/08(B)|DE 69133426 T2 (Update 200571 E)
Publication Date: 20051027
Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS; DK (UPFR-N)
Inventor: LIHME A O F NIELSEN C S BOG-HANSEN T C
Language: DE
Application: DE 69133426 A 19910708 (Local application) EP 1999105046 A 19910708 (Application)
Priority: DK 19901650 A 19900709
Related Publication: EP 978311 A (Based on OPI patent)
Original IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B) B01D-15/08(B)
Current IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B) B01D-15/08(B)

European Patent Office

Publication Number: EP 538350 A1 (Update 199317 E)

Publication Date: 19930428

****KONGLOMERATTRAGERMATERIAL SUBSTANCE CARRYING CONGLOMERATE
CONGLOMERAT DE TRANSPORT DE SUBSTANCES****

Assignee: UPFRONT CHROMOTOGRAPHY A/S, c/o KEM-EN-TEC A/S, Haraldsgade 68, DK-2100
Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: LIHME A O NIELSEN C B G-HANSEN, Thorkild, Christian, Lemchesvej 11, DK-2900
Hellerup, DK

Agent: Christiansen, Ejvind et al, HOFMAN-BANG BOUTARD A/S Adelgade 15, DK-1304 Copenhagen K, DK

Language: EN (98 pages, 7 drawings)

Application: EP 1991913007 A 19910708 (Local application) WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Current IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Original Abstract: A conglomerate of controlled relative density carrying or for carrying at least one active substance for use in a fluid, a method of producing said conglomerate, a fluid bed reactor using such conglomerates, and use of said conglomerate e.g. in solid phase processes, in materials for treating waste water and polluted waters, and in materials for foods, medicals, and vaccines for fish and other animals living in water.

Claim: Compsns. for use as carriers for an active substance in a fluid and having controlled density relative to the fluid comprise high- and/or low density particles and a binder. Examples describe: (a) hollow glass beads (HGB) bound with agarose, polyacrylamide, gelatin, agar-gelatin or chitosan; (b) HGB activated with divinyl sulphone and mercaptoethanol for sepg. immunoglobulins from blood; (d) prods. of type (c) coupled to rabbit Ig for immunosorption of anti-Ig antibodies; (e) HGB bound with crosslinked acrylamide/acrylic acid copolymer for use as a cation exchanger, e.g. for treating waste water from the fish industry; (f) prods. of type (c) coupled to glucose oxidase; (g) prods. of type (c) coupled to N-acetylglucosamine for sepn. of wheat germ agglutinin; (h) solid glass beads bound with crosslinked acrylamide/acrylic acid copolymer or gelatin. EP 538350 B1 (Update 199643 E)

Publication Date: 19960925

****KONGLOMERATTRAGERMATERIAL SUBSTANCE CARRYING CONGLOMERATE
CONGLOMERAT DE TRANSPORT DE SUBSTANCES****

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY A/S, c/o KEM-EN-TEC A/S, Haraldsgade 68, DK-2100 Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: LIHME A O NIELSEN, Claus, Schaefer, Kystevej 6, DK-3050 Humleb k, DK B G-HANSEN, Thorkild, Christian, Lemchesvej 11, DK-2900 Hellerup, DK

Agent: Christiansen, Ejvind et al, HOFMAN-BANG BOUTARD A/S Adelgade 15, 1304 Copenhagen K, DK

Language: EN (39 pages, 7 drawings)

Application: EP 1991913007 A 19910708 (Local application) WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Current IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Claim: 1. Adsorptionsteilchen fuer Chromatographie mit mindestens einer kovalent gebundenen aktiven Substanz zum Binden von Molekuelen in einem Fluessigchromatographie-Fliessbettverfahren; wobei die Adsorptionsteilchen aus einem poroesen Verbundmaterial mit Poren aufgebaut sind, die Zugang der Molekuele zu dem Inneren des Verbundmaterials zulassen; * dadurch gekennzeichnet, dass a) das poroese Verbundmaterial aus ein em Konglomerat mit einer gesteuerten Dichte besteht und das Konglomerat aus: (i) mindestens zwei dichtesteuernden Teilchen, ausgewaehlt a us der Gruppe, die aus

Teilchen mit niedriger Dichte mit einer Dichte, die ein Schwimmen bereitstellt, und Teilchen mit hoher Dichte mit einer Dichte, die eine Sedimentation des Konglomerats in der Flüssigkeit bereitstellt, besteht; und (ii) einer Matrix, die durch sich Verfestigen von mindestens einem Konglomerationsmittel gebildet ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus natürlichen und synthetischen organischen Monomeren und Polymeren besteht, besteht, wobei die mindestens zwei dichtesteuernden Teilchen in der Matrix dispergiert sind; (b) der Größenbereich der Adsorptionsteilchen gesteuert ist; (c) die Dichte und der Größenbereich so ausgewählt sind, dass erwünschte Schwimm -

/Sedimentationseigenschaften der Adsorptionsteilchen in der Flüssigkeit in dem Fließbettverfahren bereitgestellt werden; und (d) die mindestens eine aktive Substanz kovalent an die Matrix gebunden ist, mit der Massgabe, dass wenn die mindestens zwei dichtesteuernden Teilchen aus amorphem Siliziumdioxid, Quarz oder Glas sind, das Konglomerationsmittel nicht aus natürlichen und synthetischen Polysacchariden und anderen Polymeren auf Kohlenhydratbasis besteht. 1.

Chromatographic adsorbent particles having covalently bound at least one active substance for binding molecules in a liquid chromatographic fluid bed process; said adsorbent particles being constituted by a porous composite material having pores allowing access to the interior of the composite material of said molecules; CHARACTERIZED in * (a) that the porous composite material consists of a conglomerate having controlled density; said conglomerate consisting of: (i) at least two density controlling particles selected from the group consisting of low density particles having a density providing floatation and high density particles having a density providing sedimentation of the conglomerate in said liquid; and (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic organic monomers and polymers; said at least two density controlling particles being dispersed in said matrix; (b) that the size range of the adsorbent particles is controlled; (c) that said density and said size range are selected to provide desired floatation/sedimentation properties of said adsorbent particles in the liquid in said fluid bed process; and (d) that the at least one active substance is covalently bound to said matrix; with the proviso that when said at least two density controlling particles are of amorphous silica, quartz, or glass, then said conglomerating agent does not consist of natural and synthetic polysaccharides and other carbohydrate based polymers. [EP 607998 A2 (Update 199429 E)]

Publication Date: 19940727

****A**dsorptionsmittel fuer die Chromatographie, Methode zur Herstellung desselben und ihre Verwendung als einer Festphasenmatrix in einem Fließbettreaktor Chromatographic adsorbent particles, methods of their preparation, and their use as a solid phase matrix in a fluid bed reactor Adsorbant pour chromatographie, methode pour le produire et leur utilisation comme matrice solide dans un reacteur a lit fluidifie**

Assignee: UPFR ONT CHROMATOGRAPHY A/S, c/o KEM-EN-TEC A/S, Lerso Parkalle 42, DK-2100 Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: Lihme, Allan Otto Fog, Furesobakken 13, DK-3460 Birkerød, DK Nielsen, Claus Schaefer, Kystvej 6, DK-3050 Humlebaek, DK Bog-Hansen, Thorkild Christian, Lemchesvej 11, DK-2900 Hellerup, DK

Agent: Hegner, Mogens et al, HOFMAN-BANG BOUTARD A/S Adelgade 15, DK-1304 Copenhagen K, DK

Language: EN

Application: EP 1991913007 A 19910708 (Related to application) EP 1994101585 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: G01N-30/48(A) B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B)

Current IPC: G01N-30/48(A) B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B)

Original Abstract: Chromatographic adsorbent particles (10) having covalently bound at least one active

substance for binding molecules in a liquid chromatographic fluid bed process; said adsorbent particles being constituted by a porous composite material having pores allowing access to the interior of the composite material of said molecules; wherein the porous composite material consists of a conglomerate having controlled relative density; said conglomerate consisting of: (i) at least two density controlling basic particles (11) of amorphous silica, quartz, or glass; and (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent (12) selected from the group consisting of natural and synthetic polysaccharides and other carbohydrate based polymers with the proviso that the conglomerating agent is not beta-1,3-glucan. The at least two density controlling basic particles are dispersed in said matrix; the size range of the adsorbent particles is controlled; said density and said size range are selected to provide desired floatation/sedimentation properties of said adsorbent particles in the liquid in said fluid bed process; and the at least one active substance is covalently bound to said matrix. Methods of preparing such adsorbent particles, their use as a solid phase matrix in a fluid bed reactor, and particularly their use for distributing the liquid in the fluid bed of such a reactor.

Claim: 1. Chromatographic adsorbent particles having covalently bound at least one active substance for binding molecules in a liquid chromatographic fluid bed process; said adsorbent particles being constituted by a porous composite material having pores allowing access to the interior of the composite material of said molecules; CHARACTERIZED in * (a) that the porous composite material consists of a conglomerate having controlled relative density; said conglomerate consisting of: (i) at least two density controlling basic particles of amorphous silica, quartz, or glass selected from the group consisting of low density particles having a density providing floatation and high density particles having a density providing sedimentation of the conglomerate in said liquid; and (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic polysaccharides and other carbohydrate based polymers with the proviso that the conglomerating agent is not beta-1,3-glucan; said at least two density controlling basic particles being dispersed in said matrix; (b) that the size range of the adsorbent particles is controlled; (c) that said density and said size range are selected to provide desired floatation/sedimentation properties of said adsorbent particles in the liquid in said fluid bed process; and * (d) that the at least one active substance is covalently bound to said matrix. |EP 607998 A3 (Update 199531 E)

Publication Date: 19940831

Assignee: KEMEN-TEC A/S (KEME-N)

Inventor: LIHME A O NIELSEN C S BOGHANSEN T C

Language: EN

Application: EP 1994101585 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: EP 538350 A (Related to patent)

Original IPC: B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01J-8/00(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C09K-3/32(B)

Current IPC: B01D-39/00 (B) B01J-2/00(B) B01J-8/00(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C09K-3/32(B)| EP 607998 B1 (Update 199642 E)

Publication Date: 19960918

****Adsorptions mittel fuer die Chromatographie, Methode zur Herstellung desselben und ihre Verwendung als einer Festphasenmatrix in einem Fliessbettreaktor Chromatographic adsorbent particles, methods of their preparation, and their use as a solid phase matrix in a fluid bed reactor Adsorbant pour chromatographie, methode pour le produire et leur utilisation comme matrice solide dans un reacteur a lit fluidifie****

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY A/S, c/o KEM-EN-TEC A/S, Lerso Parkalle 42, DK-2100 Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: LIHME A O Nielsen, Claus Schaefer, Kystvej 6, DK-3050 Humlebaek, DK Bog-Hansen, Thorkild Christian, Lemchesvej 11, DK-2900 Hellerup, DK

Agent: Hegner, Mogens et al, HOFMAN-BANG BOUTARD A/S Adelgade 15, 1304 Copenhagen K, DK

Language: EN (29 pages, 6 drawing s)

Application: EP 1991913007 A 19910708 (Division of application) EP 1 994101585 A 19910708

(Local application)

Priority: DK 19901650 A 199007 09

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: G01N-30/48(A) B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01 J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/ 00(B)

Current IPC: G01N-30/48(A) B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B)

Cl aim: 1. Adsorptionsteilchen fuer Chromatographie mit mindestens einer k ovalent gebundenen aktiven Substanz zum Binden von Molekuelen in einem Fluessigchromatographie-Fliessbettverfahren; wobei die Adsorptionsteilchen aus einem poroesen Verbundmaterial mit Poren aufgebaut sind, die Zugang der Molekuele zu dem Inneren des Verbundmaterials zulassen; * dadurch gekennzeichnet, dass a) das poroese Verbundmaterial aus einem Konglomerat mit einer gesteuerten relativen Dichte besteht und das Konglomerat aus: (i) mindestens zwei dichtesteuernden Grundteilchen aus amorphem Siliziumdioxid, Quarz oder Glas, ausgewaehlt aus der Gruppe, die aus Teilchen mit niedriger Dichte mit einer Dichte, die ein Schwimmen bereitstellt, und Teilchen mit hoher Dichte mit einer Dichte, die eine Sedimentation des Konglomerats in der Fluessigkeit bereitstellt, besteht; und (ii) einer Matrix, die durch sich Verfestigen von mindestens einem Konglomerationsmittel gebildet ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus natuerlichen und synthetischen Polysacchariden und anderen Polymeren auf Kohlenhydratbasis besteht, besteht, wobei die mindestens zwei dichtesteuernden Grundteilchen in der Matrix dispergiert sind; (b) der Groessenbereich der Adsorptionsteilchen gesteuert ist; (c) die Dichte und der Groessenbereich so ausgewaehlt sind, dass erwuenschte Schwimm-/Sedimentationseigenschaften der Adsorptionsteilchen in der Fluessigkeit in dem Fliessbettverfahren bereitgestellt werden; und (d) die mindestens eine aktive Substanz kovalent an die Matrix gebunden ist.

1. Chromatographic adsorbent particles having covalently bound at least one active substance for binding molecules in a liquid chromatographic fluid bed process; said adsorbent particles being constituted by a porous composite material having pores allowing access to the interior of the composite material of said molecules; CHARACTERIZED in * (a) that the porous composite material consists of a conglomerate having controlled relative density; said conglomerate consisting of: (i) at least two density controlling basic particles of amorphous silica, quartz, or glass selected from the group consisting of low density particles having a density providing floatation and high density particles having a density providing sedimentation of the conglomerate in said liquid; and (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic polysaccharides and other carbohydrate based polymers; said at least two density controlling basic particles being dispersed in said matrix; (b) that the size range of the adsorbent particles is controlled; (c) that said density and said size range are selected to provide desired floatation/sedimentation properties of said adsorbent particles in the liquid in said fluid bed process; and (d) that the at least one active substance is covalently bound to said matrix. [EP 722771 A 1 (Update 199634 E)]

Publication Date: 19960724

****Verfahren zum Verteilen einer Fluessigkeit in einem Wirbelbettreaktor und Wirbelbett-Teilchen fuer das Verfahren Method of distributing a liquid in a fluid bed reactor and fluid bed particles for use in carrying out the method Procédé pour répartir un liquide dans un réacteur à lit fluidisé et particules de lit fluidisé pour la mise en oeuvre dudit procédé****

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY A/S, c/o KEM-EN-TEC A/S, Lerso Parkalle 42, DK-2100 Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: Lihme, Allan Otto Fog, Furesobakken 13, 3460 Birkerød, DK Nielsen, Claus Schaefer, Kystvej 6, 3050 Humlebaek, DK Bog-Hansen, Thorkild Christian, Lemchesvej 11, 2900 Hellerup, DK Agent: Hegner, Mogens et al, Hofman-Bang Boutard, Lehmann Ree A/S, Adelgade 15, 1304 Copenhagen K, DK

Language: EN

Application: EP 1991913007 A 19910708 (Division of application) EP 1996103637 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: B01J-8/20(A) B01J-8/32(B)

Current IPC: B01J-8/20(A) B01J-8/32(B)

Original Abstract: A method of distributing a liquid in the fluid bed of a down-flow, or an up-flow, fluid bed reactor (50) comprising a vertical reactor (54) with an inlet, an outlet, and a fluid bed (A,B,C) of particles, wherein (a) the particles (51) and liquid proximal to the liquid inlet are agitated to divide the fluid bed into (i) a turbulent zone (A) having vigorously moving particles, and (ii) a non-turbulent zone (B); said non-turbulent zone adjoining said turbulent zone; and (b) that the extent of said turbulent zone is determined by a degree of agitation selected within a range from (i) a degree of agitation providing turbulence only in the uppermost/lowermost part of the fluid bed, (ii) to a degree of agitation providing turbulence of the particles throughout the fluid bed; a down-flow, or an up-flow, fluid bed reactor for use in carrying out the method; and fluid bed particles for use in carrying out the method.

Claim: 1. A method of distributing a liquid in the fluid bed of a down-flow fluid bed reactor comprising a vertical reactor with an inlet, an outlet, and a fluid bed of particles CHARACTERIZED in * a) that the particles and liquid proximal to the liquid inlet are agitated to divide the fluid bed into i) a turbulent zone having vigorously moving particles, and ii) a non-turbulent zone; said non-turbulent zone adjoining said turbulent zone; and b) that the extent of said turbulent zone is determined by a degree of agitation selected within a range from i) a degree of agitation providing turbulence only in the uppermost part of the fluid bed, ii) to a degree of agitation providing turbulence of the particles throughout the fluid bed. |EP 722771 B1 (Update 199945 E)

Publication Date: 19990929

****Verfahren zum Verteilen einer Flüssigkeit in einem Wirbelbettreaktor und Wirbelbettreaktor**

Method of distributing a liquid in a fluid bed reactor and fluid bed reactor Procédé pour répartir un liquide dans un réacteur à lit fluidisé et réacteur à lit fluidisé**

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY A/S, c/o KEM-EN-TEC A/S, Lerso Parkalle 42, DK-2100 Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: Lihme, Allan Otto Fog, Furesobakken 13, 3460 Birkerød, DK Nielsen, Claus Schaefer,

Kystvej 6, 3050 Humlebaek, DK Bog-Hansen, Thorkild Christian, Lemchesvej 11, 2900 Hellerup, DK

Agent: Hegner, Mogens et al, c/o Hofman-Bang Boutard, Lehmann Rees A/S, Hans Bekkeveds Alle 7, 2900 Hellerup, DK

Language: EN

Application: EP 1991913007 A 19910708 (Division of application) EP 1996103637 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: EP 538350 A (Division of patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: B01J-8/20(A) B01J-8/32(B)

Current IPC: B01J-8/20(A) B01J-8/32(B)

Claim: 1. Verfahren zum Verteilen einer Flüssigkeit in einem Fluidbett eines Abwärtsströmungsfluidbettreaktors, der einen vertikalen Reaktor mit einem Einlass, einem Auslass und einem Fluidbett aus Partikeln aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass * a) die Partikel und die Flüssigkeit in der Nähe des Flüssigkeitseinlasses bewegt werden, um das Fluidbett in i) eine turbulente Zone mit sich stark bewegenden Partikeln und ii) eine nicht turbulente Zone zu teilen, wobei die nicht turbulente Zone an die turbulente Zone angrenzt, und b) das Ausmass der turbulenten Zone durch den Grad der Bewegung bestimmt wird, der innerhalb eines Bereiches i) von einem Grad der Bewegung, der eine Turbulenz nur in dem obersten Teil des Fluidbettes vorsieht, ii) bis zu aber nicht einschliesslich einem Grad der Bewegung, der eine Turbulenz der Partikel in dem gesamten Fluidbett vorsieht, gewählt wird. 1. A method of distributing a liquid in the fluid bed of a down-flow fluid bed reactor comprising a vertical r

reactor with an inlet, an outlet, and a fluid bed of particles CHARACTERIZED in * a) that the particles and liquid proximal to the liquid inlet are agitated to divide the fluid bed into i) a turbulent zone having vigorously moving particles, and ii) a non-turbulent zone; said non-turbulent zone adjoining said turbulent zone; and b) that the extent of said turbulent zone is determined by a degree of agitation selected within a range from i) a degree of agitation providing turbulence only in the uppermost part of the fluid bed, ii) to but not including a degree of agitation providing turbulence of the particles throughout the fluid bed. |EP 976447 A1 (Update 200011 E)

Publication Date: 200 00202

****Fliessbettreaktor Fluid bed reactor Reacteur a lit fluidise****

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY A/S, Lersø Parkalle 42, DK-2100 Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: Lihme, Allan Otto Fog, Furesøebakken 13, 3460 Birkerød, DK Nielsen, Claus Schafer, Kystvej 6, 3050 Humlebaek, DK Boeg-Hansen, Thorkild Christian, Lemchesvej 11, 2900 Hellerup, DK Agent: Plougmann, Vingtoft Partners A/S, Sankt Annae Plads 11, P.O. Box 3 007, 1021 Copenhagen K, DK

Language: EN

Application: EP 1996103637 A 19 910708 (Division of application) EP 1999118668 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: EP 722771 A (Division of patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: B01J-8/32(A) B01D-15/02 (B) B01J-2/16(B) B01J-8/00(B) B01J-8/08(B) B01J-8/18(B) B01J-8/22(B) B01J-8/24(B) B01J-20/28(B) B01J-20/32(B) C07K-1/04(B)

Current IPC: B01J-8 /32(A) B01D-15/02(B) B01J-2/16(B) B01J-8/00(B) B01J-8/08(B) B01J-8/18(B) B01J-8/22(B) B01J-8/24(B) B01J-20/28(B) B01J-20/32(B) C07K-1/04(B)

Original Abstract: The present application discloses in a preferred embodiment a fluid bed reactor vessel (40,50) having an inlet (56) and an outlet, said reactor containing a fluidised bed of particles (51,52,53) consisting of or comprising a conglomerate of controlled relative density with respect to a fluid, said conglomerate carrying at least one active substance to be used in the fluid and comprising pre-determined amounts of (a) basic particles consisting of at least one low density particle and/or at least one high density particle and (b) at least one conglomerating agent, the fluid bed reactor is provided with means (55) for even and smooth distribution of fluid in the fluid bed. The reactor is preferably used in a process selected from a chemical reaction, an enzymatic reaction, a fermentation, ion-exchange chromatography, affinity chromatography, filtration adsorption, catalysis, immunosorption, solid phase peptide or protein synthesis and growth of microorganisms.

Claim : 1. A fluid bed reactor comprising a vertical reactor vessel having an inlet and outlet, said reactor containing a fluidised bed of particles consisting of or comprising a conglomerate of controlled relative density with respect to a fluid, said conglomerate carrying at least one active substance to be used in the fluid and comprising pre-determined amounts of a) basic particles consisting of at least one low density particle and/or at least one high density particle and b) at least one conglomerating agent, the fluid bed reactor is provided with means for even and smooth distribution of fluid in the fluid bed. |EP 978311 A1 (Update 200 012 E)

Publication Date: 20000209

****Fliessbettchromatographieverfahren A method of fluid bed chromatography Procédé de chromatographie en lit fluidise****

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY A/S, c/o KEM-EN-TEC A/S, Lersø Parkalle 42, DK-2100 Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: Lihme, Allan Otto Fog, Furesøebakken 13, 3460 Birkerød, DK Nielsen, Claus Schafer, Kystvej 6, 3050 Humlebaek, DK Bog-Hansen, Thorkild Christian, Lemchesvej 11, 2900 Hellerup, DK Agent: Christiansen, Ejvind, c/o Hofman-Bang Boutard, Lehmann Ree A/S, Hans Bekkevolds Alle 7, 2900 Hellerup, DK

Language: EN

Application: EP 1991913007 A 19910708 (Division of application) EP 1996103637 A 19910708 (Division of application) EP 1999105046 A 19910708 (Local application) EP 1999118668 A 19910708 (Related to application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: EP 538350 A (Division of patent) EP 722771 A (Division of patent) EP 976447 A (Related to patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B) B01D-15/08(B)

Current IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B) B01D-15/08(B)

Original Abstract: A method of fluid bed chromatography in a liquid where in molecules in the liquid are bound to at least one active substance which is chemically bound to fluid bed particles having pores allowing access of the molecules to the interior thereof, wherein the fluid bed particles consist of: (i) a single density controlling particle which is either (a) a hollow low density controlling particle which is impermeable to the liquid and has a density providing floatation of the fluid bed particle in the liquid, or (b) a high density controlling particle having a density providing sedimentation of the fluid bed particle in the liquid; and (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic organic monomers and polymers, said matrix having said single density controlling particle; and said matrix having the active substance for binding the molecules in the liquid covalently bound thereto; and wherein the fluid bed particles exhibit (i) a relative density with respect to the liquid which is less than 0.95 or greater than 1.1, and (ii) a particle size in the range of 1-1000 μm ; said relative density and said particle size range of said fluid bed particles being selected to provide desired floatation/sedimentation properties of the fluid bed particles in the liquid; and to provide substantially no turbulence in the fluid bed.

Claim: 1. A method of fluid bed chromatography in a liquid wherein molecules in the liquid are bound to at least one active substance which is chemically bound to fluid bed particles having pores allowing access of the molecules to the interior thereof; CHARACTERIZED in that the fluid bed particles consist of: * (i) a single density controlling particle which is either * a) a hollow low density controlling particle which is impermeable to the liquid and has a density providing floatation of the fluid bed particle in the liquid, or * b) a high density controlling particle having a density providing sedimentation of the fluid bed particle in the liquid; and * (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic organic monomers and polymers, said matrix having said single density controlling particle; and said matrix having the active substance for binding the molecules in the liquid covalently bound thereto; and that the fluid bed particles exhibit. * (i) a relative density with respect to the liquid which is less than 0.95 or greater than 1.1, and * (ii) a particle size in the range of 1-1000 μm ; said relative density and said particle size range of said fluid bed particles being selected to provide desired floatation/sedimentation properties of the fluid bed particles in the liquid, and to provide substantially no turbulence in the fluid bed. [EP 978311 B1 (Update 200475 E)]

Publication Date: 20041103

****Fließbettchromatographieverfahren A method of fluid bed chromatography Procédé de chromatographie en lit fluidisé****

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY A/S, c/o KEM-EN-TEC A/S, Lerso Parkalle 4 2, DK-2100 Copenhagen O, DK (UPFR-N)

Inventor: Lihme, Allan Otto Fog, Furesobakken 13, 3460 Birkerød, DK Nielsen, Claus Schafer, Kystvej 6, 3050 Humlebaek, DK Bog-Hansen, Thorkild Christian, Lemchesvej 11, 2900 Hellerup, DK

Agent: Plougmann Vingtoft A/S, Sundkrogsade 9, P.O. Box 831, 2100 Copenhagen O, DK

Language: EN

Application: EP 1991913 007 A 19910708 (Division of application) EP 1996103637 A 19910708 (Division of application) EP 1999105046 A 19910708 (Local application) EP 1999118668 A 19910708 (Related to application)

Priority: DK 1990165 0 A 19900709

Related Publication: EP 538350 A (Division of patent) E P 722771 A (Division of patent) EP 976447 A (Related to patent)

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Original IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B) B01D-15/08(B)

Current IPC: B01J-8/20(A) B01D-15/02(B) B01D-15/08(B)

Claim: 1. Verfahren einer Fließbettchromatographie in einer Flüssigkeit, wobei Moleküle in der Flüssigkeit an mindestens eine aktive Substanz gebunden werden, welche chemisch an Fließbettteilchen mit Poren, welche den Zugang der Moleküle in deren Inneres erlauben, gebunden ist, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Fließbettteilchen aus: * (i) einem einzelnen Teilchen zum Einstellen der Dichte, das entweder * (a) ein hohles Teilchen zum Einstellen einer niedrigen Dichte, das für die Flüssigkeit impermeabel ist und eine Dichte, welche die Flotation der Fließbettteilchen in der Flüssigkeit ermöglicht, aufweist; oder * (b) ein Teilchen zum Einstellen einer hohen Dichte, welches eine Dichte aufweist, die eine Sedimentation der Fließbettteilchen in der Flüssigkeit ermöglicht, ist; und * (ii) einer Matrix bestehen, welche durch Konsolidieren mindestens eines konglomerierenden Mittels, ausgewählt aus natürlichen und synthetischen organischen Monomeren und Polymeren, gebildet ist, wobei die Matrix das einzelne, die Dichte kontrollierende Teilchen aufweist, und die Matrix die aktive Substanz zum Binden des Moleküls in der Flüssigkeit kovalent daran gebunden aufweist; und dass die Fließbettteilchen * (i) eine relative Dichte in Bezug auf die Flüssigkeit von weniger als 0,95 oder mehr als 1,1, und * (ii) eine Teilchengröße im Bereich von 1 bis 1000 μm aufweisen; wobei die relative Dichte und der Teilchengrößenbereich der Fließbettteilchen so ausgewählt sind, dass die gewünschten Flotations-/Sedimentationseigenschaften der Fließbettteilchen in der Flüssigkeit bereitgestellt werden und im Wesentlichen keine Turbulenz in dem Fließbett erzeugt wird. 1. A method of fluid bed chromatography in a liquid wherein molecules in the liquid are bound to at least one active substance which is chemically bound to fluid bed particles having pores allowing access of the molecules to the interior thereof; **CHARACTERISED in that** the fluid bed particles consist of: * (i) a single density controlling particle which is either * a) a hollow low density controlling particle which is impermeable to the liquid and has a density providing flotation of the fluid bed particle in the liquid, or * b) a high density controlling particle having a density providing sedimentation of the fluid bed particle in the liquid; and * (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic organic monomers and polymers, said matrix having said single density controlling particle; and said matrix having the active substance for binding the molecule in the liquid covalently bound thereto; and that the fluid bed particles exhibit. * (i) a relative density with respect to the liquid which is less than 0.95 or greater than 1.1, and * (ii) a particle size in the range of 1-1000 μm ; said relative density and said particle size range of said fluid bed particles being selected to provide desired flotation/sedimentation properties of the fluid bed particles in the liquid, and to provide substantially no turbulence in the fluid bed. 1. Procédé de chromatographie en lit fluidisé dans un liquide, dans lequel les molécules dans le liquide sont liées à au moins une substance active qui est liée chimiquement aux particules du lit fluidisé ayant des pores permettant l'accès des molécules à l'intérieur de celles-ci; **caractérisé en ce que** les particules du lit fluidisé sont constituées de: * (i) une seule particule de contrôle de densité qui est soit: * a) une particule de contrôle de basse densité, creuse, qui est imperméable au liquide et qui a une densité fournissant la flottaison de la particule du lit fluidisé dans le liquide, ou * b) une particule de contrôle de densité élevée ayant une densité fournissant la sédimentation de la particule de lit fluidisé dans le liquide; et * (ii) une matrice formée en consolidant au moins un agent conglomerant choisi dans le groupe constitué de monomères et de polymères organiques naturels et synthétiques, ladite matrice ayant ladite particule seule de contrôle de densité; et ladite matrice ayant la substance active pour lier la molécule dans le liquide qui y est liée de manière covalente; et **en ce que** les particules de lit fluidisé présentent: * (i) une densité relative par rapport au liquide qui est inférieure à 0,95 ou supérieure à 1,1, et * (ii) une taille de particule dans la plage de 1 à 1 000 μm ; ladite densité relative et ladite plage de taille desdites particules de lit fluidisé étant choisies pour fournir les propriétés de flottaison

n/sedimentation desirées des particules de lit fluidise dans le liqui de, et pour ne fournir essentiellement pas de turbulence dans le lit fluidise.

Spain

Publication Number: ES 2094572 T3 (Update 199710 E)

Publication Date: 19970116

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N)

Language: ES

Application: EP 1994101585 A 19910708 (Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: EP 607998 A (Based on OPI patent)

Original IPC: G01N-30/48(A) B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B)

Current IPC: G01N-30/48(A) B01D-39/00(B) B01J-2/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B)|ES 2095944 T3 (Update 199716 E)

Publication Date: 19970301

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N)

Language: ES

Application: EP 1991913007 A 19910708 (Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: EP 538350 A (Based on OPI patent)

Original IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Current IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Hungary

Publication Number: HU 67261 T (Update 199518 E)

Publication Date: 19950328

Assignee: UPFRONT CHROMATOGRAPHY AS (UPFR-N) KEM-EN-TEC AS (KEME-N)

Inventor: LIHME A O F NIELSEN C S BOG-HANSEN T C

Language: HU

Application: WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application) HU 199333 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Original IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Current IPC: B01J-2/00(A) B01D-39/00(B) B01J-2/30(B) B01J-8/00(B) B01J-8/10(B) B01J-8/38(B) B01J-13/00(B) B01J-20/00(B) C02F-1/28(B) C09K-3/32(B)

Japan

Publication Number: JP 6505911 W (Update 199431 E)

Publication Date: 19940707

Assignee: KEM ENTEC AS (KEME-N)

Language: JA

Application: JP 1991512733 A 19910708 (Local application) WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Original IPC: B01J-13/02(A) B01D-39/14(B) B01J-2/08(B) B01J-8/24(B)

Current IPC: B01J-13/02(A) B01D-39/14(B) B01J-2/08(B) B01J-8/24(B)|JP 3168206 B2 (Update 200130 E)

Publication Date: 20010521

Assignee: KEMEN-TEC A/S (KEME-N)

Inventor: LIHME A O NIELSEN C S BOGHANSEN T C

Language: JA (29 pages)

Application: JP 1991512733 A 19910708 (Local application) WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: JP 06505911 A (Previously issued patent) WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Original IPC: B01D-39/14(-) B01J-2/08(-) C07B-63/00(-) G01N-30/58(A) B01J-8/24(B) B01J-20/26(B) G01N-30/48(B)

Current IPC: B01D-39/14(-) B01J-2/08(-) C07B-63/00(-) G01N-30/58(A) B01J-8/24(B) B01J-20/26(B) G01N-30/48(B)

United States

Publication Number: US 5866006 A (Update 199912 E)

Publication Date: 19990202

****Coated single particles and their use in fluid bed chromatography.****

Assignee: Upfront Chromatography A/S, Copenhagen, DK (UPFR-N)

Inventor: Bog Hansen, Thorkild Christian, Hellerup, DK Nielsen, Claus Schafer, Humlebaek, DK Lihme, Allan Otto Fog, Birkerod, DK

Agent: Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett Dunner, L.L.P.

Language: EN

Application: WO 1991DK195 A 19910708 (Division of application) US 1993971860 A 19930308 (Division of application) US 19984316 A 19980108 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Original IPC: B01D-15/08(A)

Current IPC: B01D-15/08(A)

Original US Class (main): 210635

Original US Class (secondary): 210656 210198.2

Original Abstract: A fluidized bed chromatographic process for purification and binding of molecules in a liquid by binding the molecules to an active substance covalently bound to chromatographic adsorbent particles in which process a fluidized bed of the adsorbent particles is formed and said liquid is passed through the fluidized bed, wherein the chromatographic adsorbent particles are formed of a porous composite material having pores allowing access to the interior of the composite material by the molecules, and the porous composite material includes: (i) density controlling particles which are either (a) hollow low density particles which are impermeable to the liquid and have a density providing floatation of the adsorbent particles in the liquid or, (b) high density particles having a density providing sedimentation of the adsorbent particles in the liquid; (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic organic monomers and polymers; and (iii) an active substance for binding molecules in the liquid; the density controlling particles being embedded in the matrix, and the active substance being covalently bound to the matrix; wherein; the adsorbent particles have a relative density with respect to the liquid which is less than 0.95 or greater than 1.1 and a particle size within the range of 50-750 μm , and each of the relative density and particle size range of the adsorbent particles is selected to provide desired floatation/sedimentation properties of the adsorbent particles in the liquid in the fluidized bed process with substantially no turbulence.

Claim: 1. In a fluidized bed chromatographic process for purification and binding of molecules in a liquid by binding said molecules to an active substance covalently bound to chromatographic adsorbent

particles in which process a fluidized bed of said adsorbent particles is formed and said liquid is passed through the fluidized bed, the improvement wherein the chromatographic adsorbent particles comprise a porous composite material having pores allowing access to the interior of the composite material by said molecules, wherein the porous composite material of each adsorbent particle, consists of: * (i) a single density controlling particle which is either (a) a hollow low density particle which is impermeable to the liquid and has a density providing floatation of the adsorbent particle in said liquid or, (b) a high density particle having a density providing sedimentation of the adsorbent particle in said liquid; * (ii) a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic organic monomers and polymers; and * (iii) an active substance for binding molecules in said liquid; * said density controlling particle being embedded in said matrix, and said active substance being covalently bound to said matrix; wherein; * said adsorbent particles have a relative density with respect to said liquid which is less than 0.95 or greater than 1.1 and a particle size within the range of 1-1000 μm , and each of the relative density and particle size range of said adsorbent particles is selected to provide desired floatation/sedimentation properties of said adsorbent particles in the liquid in said fluidized bed process with substantially no turbulence in the fluidized bed. |US 5935442 A (Update 199938 E)

Publication Date: 19990810

****Liquid fluid bed chromatography using conglomerates of controlled density.****

Assignee: Upfront Chromatography A/S, Copenhagen, DK (UPFR-N)

Inventor: Bog-Hansen, Thorkild Christan, Hellerup, DK Nielsen, Claus Schafer, Humlebaek, DK Lihme, Allan Otto Fog, Birkerød, DK

Agent: Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett Dunner, L.L.P.

Language: EN

Application: WO 1991DK195 A 19910708 (PCT Application) US 1993971860 A 19930308 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Related Publication: WO 1992000799 A (Based on OPI patent)

Original IPC: B01D-15/08(A) B01D-15/00(B) G01N-30/02(B)

Current IPC: B01D-15/08(A) B01D-15/00(B) G01N-30/02(B)

Original US Class (main): 210656

Original US Class (secondary): 210661 23313 42270

Original Abstract: A fluidized bed chromatographic process for the purification and binding of molecules in a liquid to an active substance covalently bound to chromatographic adsorbent particles. The adsorbent particles are formed of a porous composite material having pores allowing access to the interior thereof and consisting of at least two density controlling particles of low or high density, or both, and a matrix formed by consolidating at least one conglomerating agent. The density controlling particles are dispersed in the matrix. The adsorbent particles have a relative density with respect to the liquid which is less than 0.95 and greater than 1.1, and they have a particle size within the range of 50-750 μm . The relative density and particle size range of the adsorbent particles are selected to provide desired floatation/sedimentation properties of the adsorbent particles in the liquid in the fluidized bed process.

Claim: 1. In a fluidized bed chromatographic process for purification and binding of molecules in a liquid by binding said molecules to an active substance covalently bound to chromatographic adsorbent particles in which process a fluidized bed of said adsorbent particles is formed and said liquid is passed through the fluidized bed, the improvement wherein the chromatographic adsorbent particles comprise a porous composite material having pores allowing access to the interior of the composite material by said molecules, wherein the porous composite material consists of a conglomerate consisting of: * (i) at least two density controlling particles selected from the group consisting of (a) hollow low density particles which are impermeable to the liquid and have a density providing floatation of the adsorbent particles in said liquid, (b) high density particles having a density providing sedimentation of the adsorbent particles in said liquid, and (c) a mixture of said low and high density particles; * (ii) a matrix formed

by consolidating at least one conglomerating agent selected from the group consisting of natural and synthetic organic monomers and polymers; and * (iii) an active substance for binding molecules in said liquid; * said density controlling particles being dispersed in said matrix, and said active substance being covalently bound to said matrix; wherein; * said adsorbent particles have a relative density with respect to said liquid which is less than 0.95 or greater than 1.1 and a particle size within the range of 50-750 μm , and each of the relative density and particle size range of said adsorbent particles is selected to provide desired floatation/sedimentation properties of said adsorbent particles in the liquid in said fluidized bed process with substantially no turbulence in the fluidized bed. |US 6043067 A (Update 200023 E)

Publication Date: 20000328

****Distributing liquid in a fluid bed reactor into turbulent and non-turbulent zones.****

Assignee: Upfront Chromatography A/S, Copenhagen, DK (UPFR-N)

Inventor: Bog-Hansen, Thorkild Christian, Hellerup, DK Nielsen, Claus Schafer, Humlebaek, DK Lihme, Allan Otto Fog, Birkerød, DK

Agent: Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett Dunner, L.L.P.

Language: EN

Application: WO 1991DK195 A 199107 08 (Division of application) US 1993971860 A 19930308 (Division of application) US 19983830 A 19980108 (Local application)

Priority: DK 19 901650 A 19900709

Original IPC: C12N-11/00(A) B01D-15/00(B) C02F-1/00 (B) C07K-1/16(B) C12M-1/40(B)

Current IPC: C12N-11/00(A) B01D-15/00(B) C02F-1/00(B) C07K-1/16(B) C12M-1/40(B)

Original US Class (main): 43 5174

Original US Class (secondary): 210601 210632 210656 210661 43517 6 435178 435180 435289.1 435815 436526 436527 436529 436531 530412 53 0413 530811 530812 530813

Original Abstract: In a vertical down-flow fluid bed reactor, suspended particles in liquid proximal to an inlet in an uppermost part of the reactor are agitated to form a downward extending turbulent zone having vigorously moving particles and a non-turbulent zone distal to the inlet having essentially stationary particles in liquid below and adjoining the turbulent zone. In a vertical up-flow fluid bed reactor, an upward extending turbulent zone is formed proximal to an inlet in a lowermost part of the reactor and the non-turbulent zone is above the turbulent zone. The downward or upward extent of the turbulent zone is determined by the degree of agitation. The particles may contain an active substance and be in the form of a conglomerate of base particles having a desired density to control floatation or sedimentation. Particles in the turbulent and non-turbulent zones may be different such as having different specific gravities. Liquid in the reactor may contain an enzyme or microorganism to be immobilized on the particles, or a protein to be purified by binding to the particles. Waste water may be treated in the reactor with particles containing an immobilized enzyme or microorganism, or with ion exchange conglomerate particles.

Claim: 1. A method of distributing a liquid in the fluid bed of a down-flow fluid bed reactor having a vertical reactor with a liquid inlet, a liquid outlet spaced from said inlet, and fluid bed particles suspended in the liquid, which method comprises: * a) agitating the suspended fluid bed particles and liquid proximal to the liquid inlet so as to divide the suspended fluid bed particles into * i) a turbulent zone proximal to the liquid inlet in an uppermost part of said fluid bed, said turbulent zone having vigorously moving fluid bed particles, and * ii) a non-turbulent zone distal to the liquid inlet, said non-turbulent zone adjoining said turbulent zone and having essentially stationary fluidized particles; and wherein * the downward extent of the turbulent zone proximal to the liquid inlet is determined by the degree of said agitating.

WIPO

Publication Number: WO 1992000799 A (Update 199207 B)

Publication Date: 19920123

****SUBSTANCE CARRYING CONGLOMERATE****

Assignee: KEM-EN-TEC A/S, DK (KEME-N)

Inventor: LIHME, ALLAN, OTTO, FOG, DK NIELSEN, CLAUS, SCHAEFER, DK BOGHANSEN T
C BOEG-HANSEN, THORKILD, CHRISTIAN, DK

Language: EN

Application: WO 1991DK195 A 19910708 (Local application)

Priority: DK 19901650 A 19900709

Designated States: (National Original) AT AU BB BG BR CA CH CS DE DK ES FI GB HU JP KP KR
LK LU MC MG MW NL NO PL RO SD SE SU US (Regional Original) AT BE CH DE DK ES FR GB
GR IT LU NL OA SE

Original IPC: B01D-39/00 B01J-2/00 B01J-8/00 B01J-13/00 B01J-20/00 C09K-3/32

Current IPC: B01D-39/00 B01J-2/00 B01J-8/00 B01J-13/00 B01J-20/00 C09K-3/32

Original Abstract: A conglomerate of controlled relative density carrying or for carrying at least one active substance for use in a fluid, a method of producing said conglomerate, a fluid bed reactor using such conglomerates, and use of said conglomerate e.g. in solid phase processes, in materials for treating waste water and polluted waters, and in materials for foods, medicals, and vaccines for fish and other animals living in water.

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 6192035



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑧7 EP 0 538 350 B1

⑩ DE 691 22 393 T 2

⑥1 Int. Cl.⁶:
B 01 J 2/00

B 01 J 2/30
B 01 J 8/00
B 01 J 8/10
B 01 J 8/38
B 01 J 13/00
B 01 J 20/00
B 01 D 39/00
C 09 K 3/32
C 02 F 1/28

DE 691 22 393 T 2

②1 Deutsches Aktenzeichen:	691 22 393.9
⑧6 PCT-Aktenzeichen:	PCT/DK91/00195
⑧8 Europäisches Aktenzeichen:	91 913 007.0
⑧7 PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 92/00799
⑧6 PCT-Anmeldetag:	8. 7. 91
⑧7 Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	23. 1. 92
⑧7 Erstveröffentlichung durch das EPA:	28. 4. 93
⑧7 Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	25. 9. 96
④7 Veröffentlichungstag im Patentblatt:	24. 4. 97

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
09.07.90 DK 1650/90

⑦3 Patentinhaber:
Upfront Chromotography A/S, Kopenhagen,
København, DK

⑦4 Vertreter:
Tiedtke, Bühling, Kinne & Partner, 80336 München

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL,
SE

⑦2 Erfinder:
LIHME, Allan, Otto, Fog, DK-3460 Birkerød, DK;
NIELSEN, Claus, Schäfer, DK-3050 Humlebæk, DK; B
G-HANSEN, Thorkild, Christian, DK-2900 Hellerup,
DK

⑥4 KONGLOMERATTRÄGERMATERIAL

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 691 22 393 T 2

Deutschesprachige Übersetzung der Beschreibung
5 der Europäischen Patentanmeldung Nr. 91 913 007.0
des Europäischen Patents Nr. 0 538 350

10 Feld der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Adsorptionsteil-
chen für die Chromatographie gemäß der Präambel von Anspruch
1, auf Verfahren zu ihrer Herstellung und auf ihre Verwendung
15 als eine Festphasenmatrix in einem Fließbettreaktor.

Definition der Ausdrücke

Im vorliegenden Zusammenhang wird mit dem Ausdruck "Konglo-
20 merat" beabsichtigt, einen Verbund aus Partikeln zu bezeich-
nen, welcher Partikel verschiedener Arten und Größen umfassen
kann, die durch konglomerierende Mittel zusammengehalten wer-
den. Die Konglomerate können von verschiedener Größe und Form
sein und sollten vorzugsweise in Abhängigkeit von der Anwen-
25 dung verschiedene Grade mechanischer Starrheit aufweisen.
Weiterhin können die Konglomerate unter den angewendeten Be-
dingungen chemisch aktiv oder chemisch inaktiv sein.

Mit dem Ausdruck "Konglomerat von kontrollierter Dichte" wird
30 beabsichtigt, ein Konglomerat oder ein Konglomeratpartikel zu
bezeichnen, für welches insbesondere die Partikel in vorbe-
stimmten Mengen ausgewählt werden, um eine bestimmte Dichte
des Konglomerats bezüglich der Flüssigkeit bereitzustellen,
in welcher eine aktive Substanz oder ein anderer Bestandteil
35 des Konglomerats verwendet werden soll, so daß jeweils die
Fließfähigkeit oder Ablagerung geregelt ist.

Daher werden Adsorptionsteilchen für die Chromatographie ge-
mäß der Erfindung gezielt hinsichtlich der Dichte des Mediums
40 für ihren besonderen Anwendungszweck gestaltet, einschließ-

für ihren besonderen Anwendungszweck gestaltet, einschließlich der angemessenen Berücksichtigung des Einflusses ihrer Größe auf ihre Fließ- oder Ablagerungseigenschaften. In anderen Medien, beispielsweise während der Herstellung oder während der Lagerung unter beispielsweise trockenen Bedingungen, können die Adsorptionsteilchen für die Chromatographie eine Dichte haben, die sich von der im zu verwendenden flüssigen Medium unterscheidet.

- 10 Im vorliegenden Zusammenhang sollte der Ausdruck "aktive Substanz" in einem sehr breiten Sinn ausgelegt werden und Mittel umfassen, die gewünschte Eigenschaften für ihren besonderen Anwendungszweck aufweisen, beispielsweise Adsorptionsmittel, Liganden, Reaktanden und natürliche Substanzen, die kovalent
- 15 an das Konglomerat mit kontrollierter Dichte gebunden sind.

Industrielle Anwendbarkeit

- Adsorptionsteilchen für die Chromatographie, welche mindestens eine aktive Substanz kovalent gebunden haben, werden bei einer breiten Vielzahl von Anwendungen in Chromatographieverfahren verwendet, beispielsweise zum Tragen von Adsorptionsmitteln bei der Hochleistungsflüssigchromatographie, Gelfiltration, Ionenaustausch- und Affinitätschromatographie;
- 25 in diagnostischen Verfahren, beispielsweise zum Tragen von Adsorptionsmitteln zur Blutreinigung, in Farbchromatographieverfahren zur Albuminreinigung; sowie in prophylaktischen Verfahren, beispielsweise zum Tragen von immobilisierten Antikörpern oder Antigenen in extrakorporalen Kreisläufen zur
- 30 Entfernung von Antigenen oder Antikörpern, bakteriellen Toxinen oder anderen Toxinen sowie für Autoimmunkrankheiten.

Stand der Technik

Es gibt zahlreiche Offenbarungen im Stand der Technik, welche Partikel betreffen, die aus organischen und anorganischen Ma-
5 terialien hergestellt wurden.

Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß Anspruch 1 wurden jedoch augenscheinlich noch nie offenbart.

10 Beschichtete Partikel

Von Kuraray Co., Ltd., C.A. 98:157436t sind Perlen, Partikel, Fasern, Blätter und Röhren aus Glas, aktiviertem Kohlenstoff, Siliciumdioxid, Aluminiumoxid oder hochmolekularen Substanzen
15 offenbart, die mit Copolymeren aus Acrylaten und Carbonsäuren oder Aminen zur Bildung von selektiven Adsorptionsmittelträgern oder von Trägern zur Verwendung in selektiven Elektroden oder in der Säulenchromatographie beschichtet sind.

20 Von Sakuma et al., C.A. 111:74363c, sind Glas- oder Polymerkugeln offenbart, die mit Hydroxyapatit zur Verwendung als stationäre Phase für die Säulenchromatographie beschichtet sind.

25 In EP-A-0266580 ist ein Verfahren zur Beschichtung fester Partikel mit einem hydrophilen Gel, vorzugsweise Agarose, für verschiedene Trennverfahren in gepackten Säulen, die auf adsorbierenden Gruppen wie beispielsweise chemisch an ein Gel gebundenen ionenaustauschenden Gruppen, hydrophoben Gruppen
30 oder Gruppen mit Biospezifität basieren, offenbart. Eine derartige Beschichtung kann durch Mischen von hydrophilen festen Partikeln mit einer gelbildenden Substanz oberhalb der Gelbildungstemperatur bereitgestellt werden, wobei jedes einzelne Partikel getrennt voneinander beschichtet und unter die
35 Gelbildungstemperatur abgekühlt wird, um im wesentlichen die

Partikel gegen den hohen Druck beispielsweise bei HPLC-Anwendungen zu stabilisieren.

Im allgemeinen werden alle der vorstehend genannten beschichteten Partikel durch Beschichtung einzelner Partikel bereitgestellt, welche aus dem gleichen Material gefertigt sind und die gleiche Dichte besitzen.

Hohle Partikel

10

In US-4698317 sind hohle mikrospherische Glaspartikel mit offenen Poren offenbart, welche durch thermische Sprühzerlegung einer Lösung in einem wäßrigen organischen Lösungsmittel hergestellt werden, wobei der Wassergehalt die offene Porenbildung fördert.

In US-2797201 sind im wesentlichen kugelförmige hohle Partikel mit einer "dünnen, festen Haut" offenbart, die durch thermische Behandlung von Tropfen einer Lösung eines filmbildenden Materials, beispielsweise eines organischen Polymers wie einem Phenol-Formaldehydharz, hergestellt werden und gegebenenfalls weiterhin ein "Treibmittel" enthalten, d.h. ein Mittel, das bei der erhöhten Temperatur der thermischen Behandlung Gas erzeugt.

25

In GB-2151601B sind poröse hohle Partikel aus einem anorganischen Material sowie ein solche Partikel umfassendes Verbundmaterial offenbart, welche eine ausgewählte Substanz wie ein organisches Chromatographiegel tragen. Die porösen hohlen Partikel können durch Beschichtung eines flüchtigen Kernmaterials, beispielsweise Perlen aus organischem Harz oder Alginatkugeln, mit einem anorganischen Material und anschließendem Erhitzen zur Entfernung des flüchtigen Kernmaterials gebildet werden. Weiterhin sind in GB-2151602B sehr ähnliche Partikel offenbart, bei denen ein magnetisches Material wie

Eisenoxid, Nickeloxid oder Kobaltoxid der anorganischen Schale des Partikel beigemischt ist.

Die 3M-Corporation (USA) vermarktet eine Anzahl von Typen im wesentlichen undurchlässiger hohler Mikrokugeln aus einem siliciumartigen Material, beispielsweise synthetisch hergestellte Natronkalkborsilicatglasmikrokugeln, die von 3M in einer Vielzahl von Größefraktionen vermarktet werden. Zudem werden durchlässige hohle Kugeln aus einem siliciumartigen Material, welches sich von Flugasche ableitet, von Fillite Ltd., Runcorn, England, vertrieben. Jedoch sind keine der gewerblich erhältlichen Mikrokugeln Konglomerate mit kontrollierter Dichte im Sinne der vorliegenden Erfindung.

In EP-A-0021563 ist ein zur Heißhärtung geeignetes Material offenbart, welches eine Ansammlung hohler Partikel einschließt, die haftend mit einem heißhärtbaren Harz vermischt sind, wobei das Material durch Heißhärtung in eine geschmolzene feste Masse mit einer Dichte von nicht mehr als 0,5 g/cm³ überführt werden kann.

Pharmazeutische Dosierungsformen

In GB-A-2196252 ist ein orale, feste pharmazeutische Dosierungsform, die herkömmliche Matrixbindemittel einschließlich Stärke und Cellulose oder deren Derivate umfaßt, sowie ein pharmazeutisch akzeptables Beschwerungsmittel einschließlich anorganischer Verbindungen wie Salze, Oxide oder Hydroxide eines Metalls, beispielsweise Bariumsulfat oder Eisenoxid offenbart, welche zur oralen Verabreichung an Menschen und zur kontrollierten Freisetzung eines pharmazeutisch aktiven Bestandteils in den Magen geeignet sind. Die Einheit der kontrollierten Freigabe kann jede gewählte Dichte von etwa 2 g/ml bis zu etwa 6 g/ml haben und in im Fall eines herkömmlichen Pellets eine Größe von etwa 1 bis etwa 1,4 mm sowie im

Fall einer Tablette eine Größe oberhalb von 10 mm besitzen. Nichts ist über nicht feste, d.h. durchlässige oder poröse Konglomerate mit kontrollierter Dichte im Sinne der vorliegenden Erfindung offenbart oder vorgeschlagen. Weiterhin besteht die beschriebene pharmazeutische Dosierungsform aus festen Partikeln, welche ein Bindemittel und ein Beschwerungsmittel umfassen, die in der Magenflüssigkeit löslich sind, was zur Auflösung des Pellets oder der Tablette kurz nach der Einnahme führt.

10

Fließbettartikel

Im allgemeinen kann für eine große Zahl von Anwendungen die aktive Substanz zum Binden von Molekülen in einem Flüssigchromatographie-Fließbettverfahren nur zeitweise an den richtigen Stellen in der Flüssigkeit erhältlich oder zugänglich sein. Daher können bei Adsorptionsteilchen für die Chromatographieen Partikeln zur Chromatographie, welche aktive Substanzen tragen und oft große Variationen hinsichtlich der Dispersionseigenschaften wie beispielsweise Ablagerung oder Fließfähigkeit zeigen, die aktiven Substanzen auf unkontrollierte Weise getragen werden, beispielsweise in Abhängigkeit von der Dichte der Adsorptionsteilchen ab- oder aufwärts bezüglich der Flüssigkeit.

25

In Fließbettreaktoren, die teilweise die Probleme gepackter Säulenbetten lösen, d.h. die Probleme von suspendierter Materie, welche das Festphasenbett verstopft, was zu einem Anstieg des Gegendrucks führt und das Bett unter Störung des Flusses durch das Bett zusammendrückt, tragen die Adsorptionsteilchen die aktive Substanz in einer freien flüssigen Phase durch Anlegen einer Strömung mit einer Richtung, welche der Richtung der Relativbewegung der Adsorptionsteilchen entgegengesetzt ist. Daher können sich aufgrund der Schwerkraft abwärts bewegende Adsorptionsteilchen mit einer Dichte

te, die größer als die der Flüssigkeit ist, durch eine Aufwärtsströmung der Flüssigkeit in einer freien flüssigen Phase gehalten werden. Zudem können Adsorptionsteilchen mit einer Dichte, die geringer als die der Flüssigkeit ist, und welche
5 sich daher aufgrund von Auftrieb aufwärts bewegen, durch eine Abwärtsströmung der Flüssigkeit in einer freien flüssigen Phase gehalten werden.

9
10 Für Fließbett-Flüssigchromatographieverfahren ist die Dichte der Adsorptionsteilchen der festen Phase sehr wichtig bei der Regulierung der Betteigenschaften. Bis jetzt war jedoch die Gestaltung der Adsorptionsteilchen der festen Phase durch das erhältliche Material eingeschränkt.

15 Im allgemeinen können Partikel entweder gestaltet werden, daß sie für die Flüssigkeit undurchlässig sind, wobei in diesem Fall der zur Verfügung stehende Oberflächenbereich pro Einheitsvolumen klein ist; oder Partikel können gestaltet werden, daß sie für die Flüssigkeit durchlässig sind, wobei in
20 diesem Fall das gewählte Material die korrekte Dichte für sich besitzen muß. Leider sind die interessantesten Materialien für viele Anwendungen, beispielsweise Materialien wie natürlich und synthetische Polysaccharide wie Agar, Alginate, Irische Moose, Agarose, Dextran, modifizierte Stärke und Cel-
25 lulosen; synthetische organische Polymere und Copolymere, die typischerweise auf Acrylmonomeren basieren, die zur chromatographischen Reinigung von Proteinen in gepackten Säulenbetten verwendet werden, nicht von sich aus mit geeigneter Dichte versehen. Daher sind diese Materialien in Fließbettreaktoren
30 schwierig einsetzbar.

Bestimmte Arten von organischen Polymeren und bestimmte Arten von auf Siliciumoxid basierenden Materialien können hergestellt werden, um Adsorptionsteilchen mit geeigneter Dichte
35 bereitzustellen; doch derartige Adsorptionsteilchen können

nicht gleichzeitig geeignete aktive Substanzen beispielsweise für Protein-Reinigungsvorgänge sein, wo solche Materialien geringe Durchlässigkeit, unspezifische Wechselwirkungen und die Denaturierung gebundener Proteine hervorrufen können.

- 5 Weiterhin kann es für solche Polymere schwierig und teuer werden, Derivatisierungsschemata für Affinitätschromatographiemedien zu erstellen. Zudem wurden bestimmte Arten durchlässiger Siliciumoxidpartikel für Fließbettanwendungen verwendet. Die Eigenschaften dieser Materialien sind jedoch weit
10 davon entfernt, optimal zu sein. Daher sind diese Materialien bei einem pH oberhalb von 7 instabil, zerbrechlich bei Anlegen von Scherkräften und verursachen unspezifische Wechselwirkungen.

15 Partikel mit auf die Oberfläche beschränkten aktiven Substanzen

- In US-4032407 ist ein Bioreaktor mit einem konischen Bett offenbart, bei dem immobilisierte biologische Katalysatoren
20 oder enzymatische Systeme auf fließfähigen teilchenförmigen Trägermaterialien verwendet werden, welche aus Kohle, Aluminiumoxid, Sand und Glas bestehen, d.h. aus Materialien, die schwerer als die Flüssigkeit, insbesondere eine wäßrige Flüssigkeit sind.

25

- In EP-A-0175568 ist ein Dreiphasen-Fließbettbioreaktorverfahren offenbart, welches die Reinigung des herausströmenden Mediums in einem Dreiphasenflüssigbett umfaßt, das durch Mischen eines Bindemittels mit einem auf Aluminiumsilicat basierenden anorganischen Material, Granulieren des entstehenden Gemisches und Brennen der Granalien zur Sinterung hergestellte feste Partikel umfaßt. Die relative Dichte der gesinterten Granalien ist so eingestellt, daß sie durch Variation des Mischungsverhältnisses der auf Aluminium und Bindemittel
30 basierenden anorganischen pulverförmigen Materialien in einen

spezifischen Bereich von 1,2 bis 2,0 fallen, wobei die gesinterten Granalien einen Durchmesser von 0,1 bis 5 mm haben.

In EP-A-0025309 ist ein Abwärtsströmungs-Fließbettbioreaktor
5 offenbart, bei dem an Trägerpartikeln, die aus Kork, Holz, Plastikpartikeln, hohlen Glasperlen oder anderem leichtgewichtigem Material bestehen und eine geringere relative Dichte als die Flüssigkeit haben, haftende Biota verwendet werden, die auf den oberen Teil eines Fließbetts aus suspendierten
10 Trägerpartikeln gesprüht und abwärts durch das Bett geleitet werden.

Diese drei Offenbarungen beschreiben teilchenförmige Trägermaterialien, bei den das Anbringen der aktiven Substanz auf
15 die Partikeloberfläche beschränkt ist, wodurch die Menge an pro Einheitsvolumen erhältlicher aktiver Substanz im Vergleich zu Adsorptionsteilchen für die Chromatographie, bei welchen das Anbringen der aktiven Substanz innerhalb des Partikels möglich ist, eingeschränkt ist. So ist es bei vielen
20 Anwendungen wichtig, speziell erstellte Adsorptionsteilchen für die Chromatographie zu haben, welche eine so große Menge an aktiver Substanz pro Einheitsvolumen wie möglich tragen können, jedoch sind derartige Adsorptionsteilchen für die Chromatographie im Stand der Technik nicht verfügbar.

25

Daher besteht bei vielen Anwendungen aktiver Substanzen in Fließbett-Flüssigchromatographieverfahren das Bedürfnis nach Materialien mit kontrollierte Dichte, welche die aktiven Substanzen tragen.

30

Verteilung der Flüssigkeit in einem Fließbett

Ein Nachteil bei der Verteilung einer durch Sprühen in einen Fließbettreaktor eingeführten Flüssigkeit ist die Bildung von

Kanälen im Bett durch Flüssigkeitsstrahlen.

In EP-A-0005650 ist ein Aufwärtsstrom-Fließbettreaktor offenbart, der an seinem Boden Strömungsverteiler für die strömende Flüssigkeit hat, die Strömungswege zur Vermeidung von Turbulenzeffekten bereitstellen. Neben der Forderung nach komplizierten Strömungswegen besteht ein Nachteil eines solchen Verteilers darin, daß er durch teilchenförmige Materie verstopft werden kann.

10

Entfernung von Öl auf Wasseroberflächen

In US-4142969 ist eine ölspezifische hydrophobe Zusammensetzung, die ein inniges Gemisch aus ausgedehntem Vulkanglas, bestehend aus Perlit, einer Cellulosefaser sowie einem aus Asphalt bestehenden wasserabweisenden Schichtemittel, umfaßt; sowie ein Verfahren zur Sorbierung ölartiger Verbindungen, beispielsweise durch selektive Entfernung des Öls von der Wasseroberfläche offenbart. Die Bestandteile werden einem homogenen Produkt durch ein Naßverfahren beigemischt, in einem Ofen getrocknet, bis im wesentlichen die gesamte Feuchtigkeit entfernt wurde und dann in ein flockiges Material von geringer Dichte zerkleinert. Über Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß Anspruch 1 ist nichts offenbart oder vorgeschlagen.

Offenbarung der Erfindung

a) Adsorptionsteilchen für die Chromatographie

30

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, verbesserte Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Präambel von Anspruch 1 bereitzustellen.

Insbesondere ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Adsorptionsteilchen für die Chromatographie bereitzustellen, mit denen die Nachteile bekannter Adsorptionsteilchen für die Chromatographie vermieden werden, beispielsweise Probleme un-
5 kontrollierten Ablagerens oder Fließens der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie, die geringe Selektivität und Kapazität von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie, sowie die Möglichkeit der gleichzeitigen Erstellung und Steuerung der Eigenschaften der aktiven Substanz und Adsorp-
10 tionsteilchen für die Chromatographie bereitzustellen.

Gemäß der Erfindung wird diese Aufgabe durch Bereitstellung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß Anspruch 1 gelöst.

15

Gemäß der Erfindung können Adsorptionsteilchen für die Chromatographie weiterhin andere Substanzen wie Additive, Füllstoffe, Weichmacher usw. sowie möglicherweise eine geeignete Oberflächenbeschichtung umfassen.

20

In ihrer weitesten Ausführungsform kann die Dichte durch Auswahl von mindestens zwei dichtesteuernden Partikeln aus einer Gruppe von Partikeln, bestehend aus Partikeln mit sehr geringer Dichte, insbesondere hohlen und undurchlässigen Partikeln
25 mit Schalen aus geeignetem Material und mit geeigneten Eigenschaften, gesteuert werden; jedoch können bei Eignung nicht hohle Partikel und Partikel mit sehr großer Dichte, beispielsweise auf geeigneten schweren Elementen oder Verbindungen basierende Partikel, gewählt werden.

30

Im allgemeinen wird gemäß der Erfindung eine neue Art von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie bereitgestellt, welche Konglomerate mit gesteuerter Dichte, Selektivität und Kapazität bezüglich steuerbarer Innenoberflächenbereiche so-
35 wie Materialien wie beispielsweise Materialien mit spezifi-

schen chemischen und/oder mechanischen Eigenschaften umfaßt. So können Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung im Vergleich zu bekannten Adsorptionsteilchen für die Chromatographie für Fließ- und Füllkörperbettreakto-
5 ren überraschenderweise so erstellt werden, daß sie eine Anzahl bisher nicht erhältlicher Vorteile aufweisen.

Gemäß der Erfindung können Adsorptionsteilchen für die Chromatographie so erstellt werden, daß sie unabhängig von den
10 aktiven Substanzen und den Konglomerationsmitteln eine gesteuerte Dichte besitzen; schwere Partikel können innerhalb eines weiten Bereichs von Teilchengrößen leicht gemacht werden und umgekehrt; die Dichte kann innerhalb sehr breiter Grenzen gesteuert werden, beispielsweise kann die Dichte ei-
15 nes bekannten Materials für eine spezifische Anwendung gesteuert werden; der Volumen-Prozentwert des Konglomerationsmittels kann gemäß der Anwendung gesteuert werden; die Gesamtgröße der letztendlichen Adsorptionsteilchen für die Chromatographie kann im Gegensatz zu bekannten Teilchen mit
20 nicht steuerbaren Größen für spezifische Dichten, die für besondere Steig- und Fallgeschwindigkeiten geeignet sind, gesteuert werden. Weiterhin haben Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung eine relativ große Kapazität, d.h. ein größeres zugängliches Volumen im Vergleich zu
25 beispielsweise bekannten undurchlässigen Adsorptionsteilchen für die Chromatographie. Zudem sind bei der Herstellung derartiger bekannter undurchlässiger Adsorptionsteilchen für die Chromatographie die anwendbaren aktiven Substanzen eingeschränkt, beispielsweise auf Substanzen eingeschränkt, die an
30 der Teilchenoberfläche angebracht werden können. Weiterhin kann im Gegensatz zu bekannten Adsorptionsteilchen für die Chromatographie mit einer vorgegebenen mechanischen Festigkeit und Dichte die Elastizität und mechanische Festigkeit von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Er-
35 findung unabhängig von der Dichte gesteuert werden. Zudem

können Porengrößen und beispielsweise biologische Verträglichkeit unabhängig von der Dichte gesteuert werden, um den Zugang zum Innern der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie zu ermöglichen und die Denaturierung von beispielsweise Proteinen zu vermeiden.

Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Ansprüchen 2-22 definiert.

10 (b) Verfahren zur Herstellung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie

Die Herstellung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung kann durch verschiedene an sich bekannte Verfahren erreicht werden, beispielsweise durch Blockpolymerisation von Monomeren; Suspensionspolymerisation von Monomeren; Block- oder Suspensionsgelbildung von gelbildenden Materialien, beispielsweise durch Erhitzen und Abkühlen (beispielsweise von Agarose) oder durch Zugabe von Gelbildungs-

20 "Katalysatoren" (beispielsweise Zugabe eines geeigneten Metallions zu Alginaten oder irischen Moosen); Block- oder Suspensions-Vernetzung geeigneter löslicher Materialien (beispielsweise Vernetzung von Dextranen, Cellulosen, Stärken, Gelatinen oder anderen organischen Polymeren mit beispielsweise Epichlorhydrin oder Divinylsulfon); Bildung von Siliciumoxid-Polymeren durch Ansäuerung von Siliciumoxidlösungen (beispielsweise Block- oder Suspensionslösungen); Mischverfahren wie beispielsweise Polymerisation und Gelbildung; Sprühverfahren und Fließbettbeschichtung von dichtesteuernden

30 Teilchen.

Für besonders bevorzugte Ausführungsformen gemäß der Erfindung können Adsorptionsteilchen für die Chromatographie durch Abkühlen von Emulsionen aus dichtesteuernden Teilchen, die in

35 Konglomerationsmitteln in erhitzten Öl-Lösungsmitteln suspen-

diert sind, oder durch Suspendieren von dichtetsteuernden Teilchen und der aktiven Substanz in einer geeigneten Monomer- oder Copolymerlösung mit anschließender Polymerisation erhalten werden.

5

Herstellung durch Gelbildung/Polymerisation im emulgierten Zustand

Ein Verfahren zur Herstellung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung ist in Anspruch 23 definiert. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Ansprüchen 24 und 25 definiert.

Herstellung durch Gelbildung/Polymerisation im Blockzustand

15

Ein anderes Verfahren zur Herstellung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie ist in Anspruch 26 definiert. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Ansprüchen 27 und 28 definiert.

20

Für Polysaccharide wie Agarose und Agar, d.h. Materialien, die bei hohen Temperaturen schmelzen und bei tiefen Temperaturen erstarren, ist das Mittel zur Konglomeration Erhitzen/Abkühlen. Weiterhin kann bei Acrylderivaten und anderen Monomeren oder Gemischen davon das Mittel zur Konglomeration aus einer Gruppe ausgewählt werden, bestehend aus:

- a) Addition eines Polymerisationskatalysators;
- b) Erhitzen;
- 30 c) Bestrahlung mit Licht;
- d) Bestrahlung mit ionisierender Strahlung.

Besonders bei stark geladenen Polysacchariden und Polymeren wie Alginaten und irischen Moosen ist das Mittel zur Konglomeration eine nicht kovalente Querverbindung durch Zugabe ei-

35

nes geeigneten Metallions. Bei Polysacchariden im allgemeinen, beispielsweise Cellulose und ihre Derivate, sowie Polymeren, die beispielsweise Amino-, Hydroxyl-, Thiol- und Carboxylgruppen enthalten, ist das Mittel zur Konglomeration eine kovalente Querverbindung durch Zugabe eines geeigneten querverbindenden Mittels, wie beispielsweise Epichlorhydrin, Divinylsulfon, Bisepoxyrane, Dibrompropanol, Glutardialdehyd, Diamine und anderen bifunktionellen Mitteln.

10 Die vorstehend genannten Mittel zur Konglomeration können in spezifischen Fällen wie der Herstellung von Konglomeraten aus Agarose-Acryl-Derivaten und querverbundenen Gemischen aus Agarose und Dextran auch kombiniert werden.

15 Weiterhin kann bei der vorstehend genannten Blockpolymerisation der Abtrennungsschritt des Polymerblocks durch an sich bekannte Verfahren erreicht werden, beispielsweise durch Granulatbildung und Sieben.

20 *(c) Die Verwendung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie*

Festphasenmatrix in Fließbettreaktoren

25 Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung als Festphasenmatrix in Fließbettreaktoren nach Anspruch 29.

Im allgemeinen kann ein Fließbettreaktor einen vertikalen Reaktor mit einem Einlaß, einem Auslaß, einem Fließbett aus Teilchen und einer Flüssigkeit umfassen. Die Flüssigkeit wird am Einlaß eingeführt, gegebenenfalls durch einen Gasraum im Fall von Abwärtsströmungsreaktoren, und auf dem Bett aus Partikeln, die durch die Flüssigkeit suspendiert und in Fluß gebracht werden, dispergiert. Die Flüssigkeit wird durch das

Bett geführt und ein Ansammlung aus umgesetzter und/oder nicht umgesetzter Flüssigkeit am Auslaß herausgelassen.

Abwärtsströmungs-Fließbettreaktoren haben den Flüssigkeits-
5 einlaß an der Reaktorspitze und Fließbetteilchen mit einer geringeren relativen Dichte als die Flüssigkeit.

Aufwärtsströmungs-Fließbettreaktoren haben den Flüssigkeits-
einlaß am Reaktorboden und Fließbetteilchen mit einer höheren
10 relativen Dichte als die Flüssigkeit.

Die suspendierten Teilchen können reaktiv sein oder immobili-
sierte reaktive Komponenten, die für chemische oder physika-
lische Vorgänge in festen Phasen ausgewählt wurden, zusammen
15 mit einer oder mehreren Komponente(n) der Flüssigkeit in Ver-
fahren wie enzymatischen Reaktionen; Fermentation, Ionenaus-
tausch- und Affinitätschromatographie; Filtration, Adsorpti-
on; Katalyse; Immunsorption; Festphasen-Peptid- und Protein-
synthese sowie der mikrobiologischen Züchtung von Mikroorga-
20 nismen tragen.

Es ist eine Aufgabe der Erfindung, die Verwendung von Adsorp-
tionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung bei
chemischen Vorgängen in der festen Phase in kontinuierlichen
25 Fließbettreaktoren, insbesondere zur Trennung von Proteinen,
bereitzustellen.

Bevorzugte Verwendungen von Adsorptionsteilchen für die Chro-
matographie sind in Verfahren gemäß Anspruch 30 definiert.

Flüssigkeitsverteilung im Fließbett eines Fließbettreaktors

Im allgemeinen ist zur Durchführung von chemischen oder physikalischen Festphasenvorgängen in einem Fließbettreaktor eine einheitliche und glatte Verteilung der Flüssigkeit im Fließbett erwünscht. Im Stand der Technik bekannte Fließbettreaktoren besitzen jedoch keine an sich bekannten Mittel zur Vermeidung von Kanälen und unerwünschten Turbulenzen im Teilchenbett.

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Verwendung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung in einem Fließbettreaktor zu einer derartigen Verteilung einer Flüssigkeit im Fließbett bereitzustellen, daß die Flüssigkeit einheitlich und mit minimaler oder ohne Turbulenz im Fließbett verteilt wird.

Die Verwendung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung für diesen speziellen Zweck in einem Flüssigkeits-Abwärtsströmungs-Fließbettreaktor und in einem Flüssigkeits-Aufwärtsströmungs-Fließbettreaktor ist jeweils in den Ansprüchen 31 und 33 definiert.

Gemäß der Erfindung wird dies beispielsweise durch Bereitstellung eines Flüssigkeits-Abwärtsströmungs-Fließbettreaktors erreicht, welcher einen vertikalen Reaktor mit einem Einlaß, einem Auslaß und einem Fließbett aus Partikeln umfaßt, wobei die sich in der Nähe des Flüssigkeitseinlasses befindlichen Teilchen gerührt werden, vorzugsweise durch Rühren mit einem mechanischen Rührer, der keine Wirbelbildung verursacht, wodurch eine Turbulenzzone aus sich heftig bewegenden Teilchen (siehe die Anmerkungen in Anspruch 32) gebildet wird, welche an eine nicht turbulente Zone angrenzt, in der die Teilchen in einem stationären Fließzustand sind, wobei die Turbulenzzone eine durch den Rührgrad bestimmte Aus-

dehnung hat, dessen Wert für einen vorgegebenen Flüssigkeitsfluß, eine vorgegebene Viskosität und einen vorgegebenen Auftrieb der Teilchen innerhalb eines Bereichs von einem Rührgrad, bei dem sich die Teilchen bewegen, aber nicht vermischen, bis zu einem Rührgrad, bei dem sich die Teilchen überall im Fließbett vermischen, ausgewählt wird.

9
10 Gemäß der Erfindung wird auch ein ähnliches Verfahren für einen Aufwärtsströmungs-Fließbettreaktor bereitgestellt, in welchem die Ausdehnung der Turbulenzzone basierend auf der Ablagerung der Fließbettpartikel anstelle des Teilchenauftriebs wie im Fall des Abwärtsströmungsfließbettreaktors bestimmt wird.

15 Es ist bekannt, daß Flüssigkeiten und Festkörper durch Rühren vermischt werden können. Es ist jedoch nach dem Wissen des Anmelders neu, Rühren bei Fließbettreaktoren, insbesondere bei einem Abwärtsströmungsreaktor, zum Zweck der Verteilung des Flüssigkeitsstroms im Fließbett anzuwenden.

20 Augenscheinlich wurde im Stand der Technik angenommen, daß das Rühren eines Fließbetts Turbulenzen erzeugt, welche zu einem unerwünschten Vermischen von Produkten und Reaktanden und zu einem unerwünschten Verschleiß der Bettpartikel führen
25 können. Gemäß der Erfindung können jedoch diese Nachteile durch Rühren eines Teils des Fließbetts, besonders des in der Nähe des Flüssigkeitseinlasses befindlichen Teils, beträchtlich eingeschränkt werden.

30 Besonders für einen Abwärtsströmungs-Fließbettreaktor erwies sich, daß Rühren des oberen Teils des Fließbetts das Bett in zwei Zonen teilt:

i) eine Turbulenzzone mit Turbulenz und sich heftig bewegenden Teilchen; und
35

(ii) eine nicht turbulente Zone ohne Turbulenz und mit Teilchen in einem stationären Fließzustand.

Die zwei Zonen grenzen mit einer scharfen Grenzfläche aneinander, über welche der Flüssigkeitsstrom einheitlich verteilt ist. Die Position der scharfen Grenzfläche wird durch den Rührgrad gesteuert, der für einen vorgegebenen Flüssigkeitsfluß, Teilchenauftrieb, eine vorgegebene Viskosität und Teilchenablagerung ausgewählt wird. So stellt gemäß der Erfindung eine Turbulenzzone eine einheitliche Verteilung des Flüssigkeitsstroms zur nicht turbulenten Zone mit minimaler oder keiner Turbulenz bereit.

Ein Anzahl von Vorteilen wird erzielt.

Bei chromatographischen Anwendungen wird die Dispersion des Eluierungsmittels verringert, d.h. die Breite des Eluierungsbands wird verringert. Weiterhin wird die Kanalbildung im Fließbett minimiert.

Gemäß der Erfindung kann das Rühren durch Rühren des Fließbetts oder durch irgendeine Röhreinrichtung, einschließlich mechanischem Rühren oder Gaseinleitung, bewirkt werden.

Gemäß der Erfindung können die Fließbettpartikel für sowohl die Turbulenzzone als auch die nicht turbulente Zone unterschiedlich oder gleich sein.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann die Turbulenzzone inerte Teilchen mit leicht unterschiedlicher relativer Dichte bezüglich der Teilchen der nicht turbulenten Zone umfassen. In diesem Fall nehmen die in der Turbulenzzone angeordneten inerten Teilchen nur an der Flüssigkeitsverteilung teil, jedoch nicht an Vorgängen in der festen Phase.

Im allgemeinen sind im Vergleich zu Füllkörperbett-Techniken Fließbett-Techniken, beispielsweise bei der Verwendung für die Fließbettchromatographie, für die Primär-Reinigung von Proteinen im großen Maßstab besser geeignet, da die Schritte des Zentrifugierens und Filtrierens vermieden werden können. So können die Fließbett-Techniken unmittelbar im Anschluß an die Herstellung des Proteins verwendet werden, indem beispielsweise die Fließbettreinigung und -umsetzung direkt auf den hergestellten Extrakt oder die Fermentationsflüssigkeit angewendet wird. Entsprechend werden durch Verwendung der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung in Fließbett-Techniken verschiedene Vorteile wie die Steuerung der Dichte sowie die Auswahl der Materialien zur Erstellung der chemischen und/oder mechanischen Eigenschaften der Adsorptionsteilchen, beispielsweise einschließlich billigerer Materialien, erreicht.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Die vorliegende Erfindung wird weiterhin durch Bezugnahme auf die nachstehend angegebenen Beispiele und auf die Figuren 1-6 veranschaulicht, wobei

Fig. 1A eine 40-fach vergrößerte Photographie von gemäß Beispiel 1(a) hergestellten Konglomeraten aus Agarose und Glaskugeln zeigt;

Fig. 1B eine 40-fach vergrößerte Photographie von ausgewählten kugelförmigen, gemäß Beispiel 1(a) hergestellten Konglomeraten aus Agarose und Glaskugeln zeigt;

Fig. 2 eine bevorzugte Ausführungsform eines Fließbettreaktors veranschaulicht;

Fig. 3 eine andere bevorzugte Ausführungsform eines Fließbettreaktors zeigt;

Fig. 4A und 4B perspektivische Skizzen einer anderen bevorzugten Ausführungsform eines Abwärtsströmungs-Fließbettreaktors zeigt;

Fig. 5 die Fließbettpartikel aus Konglomeraten gemäß der Erfindung in einem Abwärtsströmungs-Fließbettreaktor zeigt; und

Fig. 6A-6D Querschnitte entlang der Linien VIB, VIC, VID, VIE in Fig. 5 veranschaulichen.

Genaue Beschreibung

(a) *Gesteuerte Dichte der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie*

Innerhalb des vorliegenden Zusammenhangs bezeichnet der Ausdruck "Dichte der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie" die Dichte der einzelnen Adsorptionsteilchen für die Chromatographie im Naßzustand, d.h. in einem Zustand, in welchem das Konglomerationsmittel vollständig hydratisiert ist, aber ohne irgendeine Flüssigkeit im Zwischenraum zwischen den einzelnen Adsorptionsteilchen für die Chromatographie. Das bedeutet, daß die Flüssigkeit, in der die Adsorptionsteilchen für die Chromatographie verwendet werden, für die Dichte der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie so weit bestimmend ist, als diese Flüssigkeit in den Raum des Konglomerationsmittels eindringt, dieses solvatisiert und die Poren ausfüllt.

Diese Dichte ist für die Tendenz der Partikel zum Fließen oder zur Ablagerung in einer vorgegebenen Flüssigkeit bestimmend.

Die Dichte der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung ist daher abhängig von der Dichte des Konglomerationsmittels im solvatisierten Zustand, der Konzentration des Konglomerationsmittels, der Dichte der dichte-
5 steuernden Teilchen (für die Flüssigkeit undurchlässig und im wesentlichen nicht solvatisiert), die zur Steuerung der Dichte verwendet werden, sowie von deren Konzentration.

Die Dichte der solvatisierten Phase, d.h. das vom Konglomerationsmittel und der aktiven Substanz eingenommene Volumen, wird normalerweise von der spezifischen Anwendung der Teilchen abhängen und daher nicht durch Variation der Konzentration des Konglomerationsmittels steuerbar sein. Daher wird gemäß der Erfindung die Dichte der Adsorptionsteilchen für
15 die Chromatographie durch die Zugabe von dichtesteuernden Teilchen gesteuert, welche eine frei wählbare Dichte bezüglich der Funktionalität der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie und auch eine letztendliche Konzentration in den Adsorptionsteilchen für die Chromatographie haben, die bezüglich der Funktionalität frei wählbar ist, d.h. die Funktionalität des aktiven Prinzips im Volumen des Konglomerationsmittels wird nicht von der Dichte und Konzentration der dichte-
20 steuernden Teilchen gestört.

25 Ein grobe Abschätzung der letztendlichen Dichte als Funktion der Konzentration der dichtesteuernden Teilchen kann über die folgende Gleichung ermittelt werden:

Dichte der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie =
30
$$((d_c \times v_c) + (d_b \times v_b)) / (v_c + v_b)$$

d_c = Dichte der solvatisierten konglomerierenden Phase

d_b = Dichte der dichtesteuernden Teilchen

v_c = von der solvatisierten konglomerierenden Phase

eingegenommenes Volumen

v_b = von den dichtesteuernden Teilchen eingenommenes Volumen

Unterschiede im Solvatationsgrad, die in unterschiedlichen
5 Lösungsmitteln auftreten, müssen korrigiert werden. So kann
sich für bestimmte Konglomerationsmittel, beispielsweise
stark geladene Polymere für die Ionenaustauschchromatogra-
phie, der Solvatationsgrad, d.h. das pro Gramm Trockengewicht
herangezogene Volumen an Flüssigkeit, in Flüssigkeiten mit
10 verschiedenen Ionenstärken oder unterschiedlichem pH um eini-
ge Hundert Prozent unterscheiden.

Beispielhaft wird die Dichte von Adsorptionsteilchen für die
Chromatographie, welche Agarose als Konglomerationsmittel und
15 hohle Glaskugeln als dichtesteuernde Teilchen umfassen, durch
die Zugabe von hohlen Glaskugeln zur verflüssigten Agarose
gesteuert, wobei die zugegebene Menge (beispielsweise in
Gramm hohler Glaskugeln pro ml Agarose gemessen) für die
Dichte der letztendlichen Adsorptionsteilchen für die Chroma-
20 tographie bestimmend ist.

Wenn man annimmt, daß die Dichte der Agarosephase 1,0 g/ml,
das verwendete Volumen 1 l (1000 ml), die Dichte der hohlen
Glaskugeln 0,2 g/ml und die verwendete Menge 100 g (ent-
25 sprechend 500 ml) beträgt, wäre die berechnete Dichte:

$$((1,0 \times 1000) + (0,2 \times 500)) / (1000 + 500) = 0,73 \text{ g/ml}$$

Würden nur 50 g hohle Glaskugeln zugegeben, wäre die berech-
30 nete Dichte:

$$((1,0 \times 1000) + (0,2 \times 250)) / (1000 + 250) = 0,84 \text{ g/ml}$$

Wären anstelle der hohlen Glaskugeln die verwendeten Basis-
35 teilchen feste Glaskugeln mit einer Dichte von 2,5 g/ml und

würden bezüglich der gleichen Menge an Agarose 500 g davon verwendet, wäre die berechnete Dichte:

$$((1,0 \times 1000) + (2,5 \times 200)) / (1000 + 200) = 1,25 \text{ g/ml}$$

5

Konzentration der dichtesteuernden Teilchen

Im allgemeinen wird die Konzentration der dichtesteuernden Teilchen so klein wie möglich sein, um eine so hohe Konzentration der aktiven Substanz wie möglich zu erhalten. In Abhängigkeit von der Anwendung wird jedoch die Volumen-Konzentration der dichtesteuernden Teilchen aus einer Gruppe ausgewählt, bestehend aus:

- 15 1 - 95 %
1,5 - 75 %
5 - 50 %
5 - 40 %
5 - 30 %, am bevorzugtesten.

20

Dimensionen der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie

Gemäß der Erfindung hängen die optimalen Dimensionen der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie des Typs gemäß der vorliegenden Erfindung größtenteils von der Verwendung ab, der sie zugeführt werden, obwohl durch die Beschaffenheit des Materials und/oder durch die Beschaffenheit der aktiven Substanz und des Konglomerationsmittels innerhalb der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie diktierte Einschränkungen ebenfalls eine Rolle spielen können.

Vom Gesichtspunkt des Erhalts der größten Wechselwirkungsrate von chemischen Spezies mit einer vorgegebenen Menge an Konglomerat eines bestimmten Typs wird es im allgemeinen vorteilhaft sein, daß der gesamte Oberflächenbereich der Adsorp-

tionsteilchen für die Chromatographie so groß wie möglich ist, und daß somit die Größe der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie so klein wie möglich ist.

- 5 In bevorzugten Ausführungsformen der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung liegt die Größe von im wesentlichen allen Adsorptionsteilchen für die Chromatographie innerhalb eines Bereichs, der ausgewählt wurde aus der Gruppe, bestehend aus:

10

1 - 10000 μm

1 - 5000 μm

1 - 4000 μm

1 - 3000 μm

15

1 - 2000 μm

1 - 1000 μm

50 - 500 μm .

- Der tatsächlich bevorzugte Größenbereich hängt von der tatsächlichen Anwendung und der gewünschten Steuerung der Dispersioneigenschaften, beispielsweise der Ablagerung und der Fließfähigkeit, der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie ab, wobei beide Eigenschaften von der Dichte und dem Größenbereich der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie abhängen. So sind für sehr schnelle Fließgeschwindigkeiten Adsorptionsteilchen für die Chromatographie mit relativ geringen oder hohen Dichten und relativ großen Größen bevorzugt. Große Adsorptionsteilchen für die Chromatographie können jedoch bei bestimmten Anwendungen bezüglich der Diffusion eingeschränkt sein, wenn beispielsweise Proteine in die Adsorptionsteilchen für die Chromatographie und wieder heraus diffundieren und mit aktiven Substanzen innerhalb der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie wechselwirken müssen.
- 20
- 25
- 30

Zur Reinigung und Bindung von Proteinen und anderer hochmolekularer Substanzen, die langsam in die Adsorptionsteilchen für die Chromatographie diffundieren können, beispielsweise in das Konglomerationsmittel, liegt die bevorzugte Größe der
5 Adsorptionsteilchen für die Chromatographie innerhalb eines Bereichs, der aus der Gruppe ausgewählt wurde, bestehend aus:

- 1 - 2000 μm
- 10 - 1000 μm
- 10 50 - 750 μm
- 100 - 500 μm , am bevorzugtesten.

Für im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendbare Adsorptionsteilchen für die Chromatographie, beispielsweise bei chromatographischen Trennverfahren, sollte die zeitliche
15 Dauer des Diffusionsvorgangs der flüssigen Phasen durch die Adsorptionsteilchen für die Chromatographie dort, wo er von Bedeutung ist, vorzugsweise kurz sein, um eine ausreichend schnelle Gleichgewichtseinstellung zwischen extra- und intra-
20 partikulären Phasen zu gewährleisten; diese Zeitdauer wird oft in der Größenordnung von Sekunden liegen.

(b) dichtesteuernde Teilchen und Materialien

25 Bei der Auswahl von dichtesteuernden Teilchen zur Verwendung als Teilchen mit geringer oder hoher Dichte gemäß der Erfindung, hängt das Material der Teilchen vom Zweck ab. Im allgemeinen wird das Material aus bestimmten Arten von natürlichen oder synthetischen organischen Polymeren, vornehmlich synthetischen organischen Polymeren, anorganischen Substanzen und
30 Verbindungen, metallischen Elementen und deren Legierungen sowie nichtmetallischen Elementen ausgesucht.

Synthetische organische Polymere

Unter den Arten von synthetischen organischen Polymeren, die möglicherweise von Interesse sein können, sind Harze des Phenol-Formaldehyd-Typs und ABS-Harze, doch andere Klassen von synthetischen organischen Polymeren, wie Acrylpolymer, Polyamide, Polyimide, Polyester, Polyether, polymere Vinylverbindungen, Polyalkene und substituierte Derivate davon können genauso wie Copolymere, die mehr als eine solche Polymerfunktionalität umfassen, und substituierte Derivate solcher Copolymere geeignete Kandidaten stellen.

Besonders bevorzugte Basisteilchen mit geringer Dichte sind hohle Plastikteilchen.

15

Anorganische Substanzen und Verbindungen

Vom Standpunkt der Kostengünstigkeit und leichten Verfügbarkeit aus ist es in manchen Fällen vorteilhaft, Teilchen aus anorganischem Material einzusetzen, insbesondere da Materialien mit der größten mechanischen Festigkeit im allgemeinen unter anorganischen Materialien gefunden werden. So kann das Material der im Konglomerat gemäß der Erfindung eingesetzten dichtesteuernden Teilchen eine Substanz umfassen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus anorganischen Substanzen und Verbindungen, metallischen Elementen und Legierungen davon sowie nichtmetallischen Elementen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt das Material eine Substanz, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: anhydridischen Formen von Siliciumdioxid, einschließlich amorphen Siliciumdioxid und Quarz; Metallsilikaten, einschließlich Silikaten von Lithium, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Aluminium und Eisen, sowie Metallsilikaten wie Borsilikaten dieser Metalle, Metall-

- phosphaten, einschließlich Hydroxyapatit, Fluorapatit, Phosphorit und Autunit;
Metalloxiden und -sulfiden, einschließlich Magnesium-, Aluminium-, Titan-, Vanadin-, Chrom-, Mangan-, Eisen-, Kobalt-,
5 Nickel-, Kupfer- und Silberoxiden;
Nichtmetalloxiden, einschließlich Boroxid;
Metallsalzen, einschließlich Bariumsulfat;
metallische Elementen, einschließlich Magnesium, Aluminium, Titan, Vanadin, Chrom, Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel, Indium,
10 Kupfer, Silber, Gold, Palladium, Platin, Ruthenium, Osmium, Rhodium und Iridium, sowie Legierungen dieser metallischen Elemente, wie zwischen diesen metallischen Elementen ausgebildete Legierungen;
kristalline und amorphe Formen von Kohlenstoff, einschließlich
15 Graphit, Ruß und Holzkohle.

Glasförmige oder keramische Silikatmaterialien

- Wie früher erwähnt sind im Stand der Technik eine Anzahl an
20 Beispielen hohler Teilchen aus glasförmigem oder keramischem Silikatmaterial offenbart, die als hohle Teilchen mit geringer Dichte von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung verwendet werden können, wobei diese vorher offenbarten Teilchen relativ billig und geradlinig durch
25 ein durchdachte Synthese oder als Flugasche-Nebenprodukt bei bestimmten Verbrennungsverfahren erhältlich sind.

- Entsprechend ist in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform gemäß der Erfindung das Material der in Adsorptionsteilchen für die Chromatographie verwendeten Teilchen mit sowohl
30 niedriger als auch hoher Dichte gemäß der Erfindung ein Glas, vorzugsweise ein synthetisches Glas, welches Siliciumdioxid und/oder ein Silicat umfaßt.

Gemäß noch einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist ein derartiges Material ein siliciumdioxidhaltiges Material, welches sich von Flugasche ableitet, wobei in diesem Fall das Material amorph (beispielsweise glasförmig) oder kristallin
5 oder in einem gewissen Maße sowohl amorph als auch kristallin sein kann.

Magnetische Materialien

- 10 Für bestimmte Anwendungen eines Konglomerats kann das Material der dichtesteuernden Teilchen eine geeignete Menge an magnetischem Material umfassen, um beispielsweise das Konglomerat innerhalb eines bestimmten Bereichs von beispielsweise einem Reaktionskessel oder einer Chromatographiesäule einzuschließen oder zu halten, ohne daß hierzu physikalische Mittel zum Einschließen oder Halten, wie ein Filter, notwendig
15 sind.

So werden gemäß einer weiteren Ausführungsform Konglomerate
20 aus dichtesteuernden Teilchen bereitgestellt, wobei die Teilchen eine Komponente umfassen, die aus der Gruppe ausgewählt wurde, bestehend aus:

- paramagnetischen metallischen Elementen, einschließlich Eisen, Kobalt und Nickel, sowie paramagnetischen Legierungen,
25 einschließlich diese paramagnetischen metallischen Elemente enthaltende Legierungen;
Metalloxiden, einschließlich Eisen-(II)-oxid, Eisen-(III)-oxid, Kobalt-(II)-oxid und Nickel-(II)-oxid;
Metallsalzen, einschließlich Kobalt-(II)-salzen, beispielsweise
30 Kobalt-(II)-phosphat, Chrom-(III)-salzen, beispielsweise Chrom-(III)-fluorid, und Mangan-(II)-salzen, beispielsweise Mangan-(II)-carbonat.

Struktur der dichtesteuernden Teilchen

Weiterhin kann das Material der dichtesteuernden Teilchen im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung chemisch und/oder physikalisch inhomogen sein. Beispielsweise kann es eine schichtartige Struktur haben, bei der eine oder mehrere Schicht(en) aus ähnlichen oder unterschiedlichen Materialien wie beispielsweise verschiedenen Arten von Silikatmaterialien beteiligt sind. Wahlweise kann es beispielsweise aus einem Silikatmaterial bestehen, wie einem glasförmigen Silikatmaterial, welches Teilchen oder Bereiche mit einem hohen Gehalt an einem beispielsweise als Katalysator chemisch reaktiven Metalloxid oder metallischen Element enthält.

15 Aktive Substanzen

Was die kovalent an die Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung gebundenen aktiven Substanzen angeht, so können dies beispielsweise irgendwelche Materialarten sein, die für eine vorgegebene Anwendung nützlich sind.

Gemäß der Erfindung umfaßt dieses Material einer aktiven Substanz eine Substanz, die aus der Gruppe ausgewählt wurde, bestehend aus organischen und anorganischen Verbindungen oder Ionen, nichtmetallischen Elementen und organischen Polymeren von synthetischem und natürlichem Ursprung.

Es wird bevorzugt, daß die aktive Substanz eine Substanz umfaßt, die aus der in Anspruch 15 definierten Gruppe ausgewählt wurde.

Einführung einer aktiven Substanz in die Adsorptionsteilchen für die Chromatographie

Im allgemeinen kann die aktive Substanz in die Adsorptions-
5 teilchen für die Chromatographie in Abhängigkeit von der Na-
tur der aktiven Substanz, des Konglomerationsmittels und der
Adsorptionsteilchen für die Chromatographie, beispielsweise
ihrer Porengröße, auf zahlreichen Wegen eingeführt werden. So
können sowohl nieder- als auch hochmolekulare Liganden wäh-
10 rend der Konglomeration entweder durch chemische Vernetzung
oder durch Copolymerisation eingefügt werden. Weiterhin kön-
nen sowohl nieder- als auch hochmolekulare Liganden vor oder
nach der Konglomeration chemisch an ein Konglomerationsmittel
gekuppelt werden, oder sie können an zusammen mit dem Konglo-
15 merationsmittel während der Konglomeration eingeführte mono-
mere Vorstufen oder Polymere gekuppelt werden, vorausgesetzt,
daß die gewünschten Funktionen der aktiven Substanz intakt
bleiben oder vor der Verwendung wiederhergestellt werden kön-
nen. Wenn jedoch das Konglomerationsmittel die Funktion der
20 aktiven Substanz beschädigt oder zerstört, kann die anfällige
aktive Substanz nach der Konglomeration eingeführt werden,
vorausgesetzt, daß das Konglomerat mit geeigneten Porengrößen
zur Ermöglichung des Zugangs in sein Inneres gestaltet wurde.

25 Porengrößen und ihre Bildung

Die optimale Größe oder der optimale Größenbereich der durch-
lässigen Poren variiert selbstverständlich sehr beträchtlich
in Abhängigkeit von der Verwendung, der die durchlässigen Ad-
30 sorptionsteilchen für die Chromatographie zugeführt werden
sollen. Derartige Porengrößen sind schwer quantitativ erfaß-
bar, bezüglich der Größe der Moleküle, die zum Hindurchgehen
durch die Poren befähigt sein sollen, ist eine realistische
obere Ausschlussgrenze für Makromoleküle, insbesondere
35 biologische Makromoleküle wie Proteine, jedoch oft ein Mole-

kulargewicht in der Größenordnung von 10^8 . Die praktische untere Grenze für die Porengröße wird im allgemeinen durch physikochemische Erwägungen festgelegt, beispielsweise durch die genaue chemische Struktur des äußeren Teils und durch die Art, in der das Material des äußeren Teils sich während des Porenbildungsvorgangs löst oder umsetzt.

Porengrößen können typischerweise durch an sich bekannte Verfahren gebildet werden, beispielsweise durch einfache Steuerung der Konzentration des Konglomerationsmittels. So stellt für Agarose-Derivate eine größere Konzentration eine kleinere Porengröße bereit. Andere Verfahren können jedoch in Abhängigkeit vom Konglomerationsmittel und beispielsweise den beigefügten Polymeren und Copolymeren angewendet werden.

15

Aktivierung oder Derivatisierung

In Fällen, in denen das Konglomerationsmittel nicht die Eigenschaften besitzen kann, als aktive Substanz zu wirken, können das oder die Konglomerationsmittel oder in das Konglomerat eingeführte Polymere durch an sich wohlbekannte Aktivierungs- oder Derivatisierungsverfahren derivatisiert werden, um als eine oder mehrere aktive Substanz(en) zu wirken. So können Materialien, die Hydroxyl-, Amino-, Amid-, Carboxyl- oder Thiolgruppen umfassen, unter Verwendung von verschiedenen aktivierenden Chemikalien, beispielsweise Chemikalien wie Bromcyan, Divinylsulfon, Epichlorhydrin, Bisepoxyrane, Dibrompropanol, Glutardialdehyd, Carbodiimide, Anhydride, Hydrazine, Periodate, Benzochinone, Triazine, Tosylate, Trisylate und Diazoniumionen, aktiviert oder derivatisiert werden.

(d) Konglomerationsmittel

Bei der Auswahl des Konglomerationsmittels zur Verwendung als Mittel zum Zusammenhalt der dichtesteuernden Teilchen und als
5 Mittel zum Binden der aktiven Substanz wird das Konglomerationsmaterial aus verschiedenen Typen von wie in Anspruch 1 definierten natürlichen oder synthetischen organischen Polymeren ausgesucht.

10 Organische Polymere

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung umfaßt das Material des Konglomerationsmittels eine Substanz, die aus der Gruppe ausgewählt wurde, bestehend aus organischen Monomeren und Po-
15 lymeren von biologischem und synthetischem Ursprung, vorzugsweise wie in Anspruch 12 definiert.

Die aktive Substanz als Konglomerationsmittel

20 Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann das Konglomerationsmittel als aktive Substanz wirken. Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann das Konglomerationsmittel in einem Gemisch weiterhin eine Substanz umfassen, die aus der Gruppe ausgewählt wurde, bestehend aus:

25 natürlichen und synthetischen Polynucleotiden und Nucleinsäuren, einschließlich DNA, RNA, poly-A, poly-G, poly-U, poly-C und poly-T; und

natürlichen und synthetischen Polysacchariden und anderen Polymeren auf Kohlenhydratbasis, einschließlich Agar, Alginat,
30 Irisches Moos, Guar-Gummi, Gummiarabikum, Ghatti-Gummi, Traganth-Gummi, Karaya-Gummi, Johannisbrot-Gummi, Xanthanlösung, Agarosen, Cellulosen, Pektinen, Mucinen, Dextranen, Stärken und Heparinen,

natürlichen und synthetischen Peptiden und Polypeptiden und
35 anderen Polymeren auf Aminosäurebasis, einschließlich Gelati-

nen, Albumine, Hämoglobuline, Immunoglobuline, einschließlich poly- und monoklonale Antikörper, Antigenen, Protein A, Protein G, Lektinen, Glycoproteinen wie beispielsweise Ovomucoide, und biotinbindenden Proteinen, wie beispielsweise Avidin
5 und Streptavidin; sowie
anderen als aktive Substanz verwendete Materialien, vorausgesetzt, daß sie die dichtesteuernden Teilchen konglomerieren können.

10 Aktivierung oder Derivatisierung von Konglomerationsmitteln

In Fällen, in denen das Konglomerationsmittel nicht die Eigenschaften haben kann, als aktive Substanz zu wirken, kann das Konglomerationsmittel durch an sich wohlbekannte Aktivierungs- oder Derivatisierungsverfahren derivatisiert werden,
15 um als eine oder mehrere aktive Substanz(en) zu wirken. So können Materialien, die Hydroxyl-, Amino-, Amid-, Carboxyl- oder Thiolgruppen umfassen, unter Verwendung von verschiedenen aktivierenden Chemikalien, beispielsweise Chemikalien wie
20 Bromcyan, Divinylsulfon, Epichlorhydrin, Bisepoxyrane, Dibrompropanol, Glutardialdehyd, Carbodiimide, Anhydride, Hydrazine, Periodate, Benzochinone, Triazine, Tosylate, Tresylate und Diazoniumionen, aktiviert oder derivatisiert werden.

25 *(e) Veranschaulichung der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie*

Fig. 1A zeigt eine 40-fach vergrößerte Photographie von aspherischen Adsorptionsteilchen für die Chromatographie
30 mit 1-2 mm Durchmesser, welche durch Verteilung unizellulärer Glas-Mikrokugeln 11 in konglomerierender Agarose 12 gemäß Beispiel 1(a) hergestellt wurden.

Fig. 1B zeigt eine 40-fach vergrößerte Photographie ausgewählter kugelförmiger Adsorptionsteilchen für die Chromato-
35

graphie, die ebenfalls gemäß Beispiel 1(a) hergestellt wurden.

(f) *Fließbettreaktoren*

5

C-Reaktor

Fig.2 veranschaulicht einen Querschnitt eines Fließbettreaktors 20 gemäß einer bevorzugten Ausführungsform, welcher einen äußeren Zylinder 21, einen oberen Deckel 22 mit einem Einlaß 221 und einer Verbindung für einen Rührer 222, sowie einen unteren Deckel 23 mit einem Auslaß 231 und weiterhin einen inneren Zylinder 24 mit Löchern, der auf einem an den Trägerblöcken 251 und 252 befestigten Träger 25 montiert ist und den Durchgang von Flüssigkeit gestattet, umfaßt. Das Rühren wird mit einer geeigneten Rotationsgeschwindigkeit im inneren Zylinder 24 durchgeführt, um eine scharfe untere Grenze 26 der Fließbett-Adsorptionsteilchen für die Chromatographie zu gewährleisten. Ohne Rühren strömt das Bett aus den leichten Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gegen den oberen Deckel 22 und hat eine untere Grenze 27.

T-Reaktor

Fig. 3 veranschaulicht einen Querschnitt einer anderen bevorzugten Ausführungsform eines Fließbettreaktors 30, der ähnlich zu dem in Fig. 2 veranschaulichten Reaktor ist, mit der Ausnahme, daß der innere Zylinder 24 durch einen inversen Trichter 34 mit einem oberen Auslaß 341 ersetzt ist, welcher von einem nach oben offenen Trägerzylinder 35 getragen wird. Adsorptionsteilchen für die Chromatographie, die unterhalb des Trichters im turbulenzfreien Volumen ankommen, steigen durch den oberen Auslaß 341 nach oben, während Flüssigkeit durch den Auslaß 231 nach unten strömt. Der Rührer ist genau unter der Oberfläche 36 angeordnet, und das Rühren wird mit

einer geeigneten Rotationsgeschwindigkeit durchgeführt, um eine scharfe untere Grenze 37 der Adsorptionsteilchen für die Chromatographie bereitzustellen. Ohne Rühren hat das Bett aus den leichten Adsorptionsteilchen für die Chromatographie eine
5 untere Grenze 38.

Gesteuerte Strömungsverteilung in Fließbettreaktoren

Fig. 4A und 4B zeigen perspektivische Skizzen einer bevorzugten Ausführungsform eines Abwärtsströmungs-Fließbettreaktors
10 40.

Ein durch eine variable Geschwindigkeitssteuerung 42 gesteuerter Gleichstrommotor 41 stellt Umdrehungen eines Rührers 43
15 bereit, der in einer Turbulenzzone A die Fließbettpartikel rührt, um einen turbulenten Strom der abwärtsströmenden Flüssigkeit zu erzeugen.

Eine scharfe Grenzfläche (im allgemeinen von wenigen Teilchendurchmessern) wird an der nicht turbulenten Zone B erreicht, in der die Teilchen stationär sind und eine einheitliche und glatte Verteilung der Flüssigkeit erreicht wird.
20

Um die Rührbedingungen anzupassen, kann die Länge der Fließbettsäule durch gegeneinander auswechselbare Chromatographieröhren 45 verändert werden.
25

(A) Abwärtsströmungs-Fließbettreaktor

Fig. 5 zeigt einen Längsschnitt eines Teils eines Abwärtsströmungsfließbettreaktors 50, der einen vertikalen Zylinder 54 und ein Fließbett A, B, C aus in einer abwärtsströmenden Flüssigkeit 56, die durch einen Einlaß an der Spitze des Reaktionsgefäßes eingelassen wird, suspendierten Teilchen 51,
30 52, 53 umfaßt, wobei die Teilchen 51, 52, 53 eine geringere

relative Dichte als die Flüssigkeit haben. Ein Gasraum 57 liegt oberhalb der Oberfläche entlang der Linie VIA-VIA.

Der obere Teil des Fließbetts wird durch einen plattenförmigen mechanischen Rührer 55 gerührt, wodurch das Bett in eine Turbulenzzone A, eine nicht turbulente Zone B und eine Ausgangszone C geteilt wird.

In der Turbulenzzone A bewegen sich die gerührten Fließbett-Teilchen 51 heftig, was eine turbulente Strömung der Flüssigkeit erzeugt. Die Turbulenz nimmt durch die Turbulenzzone A nach unten ab. Eine scharfe Grenzfläche VIC-VIC wird an der nicht turbulenten Zone B erreicht, in der die Teilchen 52 sich in einem stationären Strömungszustand befinden. Entlang der Grenzfläche VIC-VIC ist der Flüssigkeitsstrom einheitlich verteilt, und in der nicht turbulenten Zone B wird ein glatter Flüssigkeitsstrom erhalten.

In der Ausgangszone C verläßt die gesammelte umgesetzte und/oder nicht umgesetzte Flüssigkeit 57 das Fließbett an einer Grenzfläche VID-VID, wo Teilchen 53 vom Fließbett durch den Flüssigkeitsstrom getrennt werden können.

Die Fig. 6A-6C zeigen jeweils Querschnitte der Mischzone A entlang der Linien VIB-VIB, VIC-VIC und VID-VID aus der Fig. 5. So zeigt Fig. 6 A einen Querschnitt von sich im wesentlichen statistisch bewegendem Teilchen 51, und Fig. 6B&6C zeigen Querschnitte von im wesentlichen stationär strömenden Teilchen 52 und 53.

30

Fig. 6D zeigt einen Querschnitt entlang der Linie VIE-VIE, welcher im wesentlichen ohne Teilchen ist.

Beispiele

Alle in den folgenden Beispielen eingesetzten Lösungen sind wäßrige Lösungen, sofern nicht anderweitig angegeben.

5

Beispiel 1

Herstellung von Konglomeraten für Adsorptionsteilchen für die Chromatographie gemäß der Erfindung, die auf den unizellulären Glass-Mikrokugeln von 3M "Glass Bubbles", B28/750, C15/250 und E22/400 [Natronkalkborsilikat] mit einer mittleren Dichte von jeweils $0,28 \text{ g/cm}^3$, $0,15 \text{ g/cm}^3$ und $0,22 \text{ g/cm}^3$ basieren:

- 15 (a) Konglomerierte Teilchen mit geringer Dichte aus hohlen Agarose-Glaskugeln (nicht erfindungsgemäß) - Veranschaulichung der ähnlichen Herstellung

300 ml Sojabohnenöl wurde zusammen mit 3 ml Sorbitansesquiolat auf 60°C erhitzt. 5 ml 6% Agarose (HSA, Litex) in Wasser wurden erhitzt und 0,5 g hohle Glaskugeln (3 M, B28/750) mit einer mittleren Dichte von $0,28 \text{ g/cm}^3$ unter Rühren zugegeben. Im Anschluß an das Mischen der Agarose und der Glas-Mikrokugeln wurde die Suspension zum Sojabohnenöl unter heftigem Rühren zugegeben. Die gebildete Emulsion wurde 5 Minuten bei etwa 60°C gerührt und auf 20°C abgekühlt. Die erstarrten Agaroseteilchen, die Basisteilchen aus hohlen Glaskugeln enthielten, wurden auf einem gesinterten Glasfilter mit einer ausreichenden Menge Ether gewaschen, bis das gesamte Sojabohnenöl entfernt war. Das Konglomerat wurde dann mit Wasser gewaschen. Das Konglomerat hatte eine geringe Dichte und schwamm auf Wasser.

(b) Konglomerierte Blockpolymerteilchen mit geringer Dichte aus hohlen Agarose-Glaskugeln (nicht erfindungsgemäß) - Veranschaulichung der ähnlichen Herstellung

- 5 300 ml 4% Agarose wurden durch Erhitzen von 12 g Agarose (HSA, Litex) in 300 ml Wasser hergestellt. 9 g hohle Glaskugeln (3 M, C15/250) wurden zugegeben und das Gemisch gerührt, bis eine homogene Suspension erhalten wurde. Die Suspension wurde unter ständigem Rühren auf 60°C abgekühlt und die flüssige Suspension auf eine effizient gekühlte Oberfläche gegossen. Die Agarose-Glaskugeln-Suspension wurde über einen kurzen Zeitraum gelatiert. Der Gelblock hatte einen homogen verteilten Gehalt an hohlen Glaskugeln. Nach dem Abkühlen wurde der Gelblock vermengt und das Granulat entsprechend der Größe und Fließfähigkeit mittels "Umkehrablagerung" (reverse sedimentation) sortiert.

(c) Konglomerierte Teilchen mit geringer Dichte aus hohlen Polyamid-Glaskugeln (erfindungsgemäß)

20

- 5 g Acrylamid und 0,5 g N,N'-Methylenbis(acrylamid) wurden in 100 ml 0,1 M Kaliumhydrogenphosphat-HCl mit pH 7,0 gelöst. 3 g hohle Glaskugeln (3 M, C15/250) wurden unter Rühren zugegeben. Im Anschluß an die Bildung einer homogenen Suspension wurde ein Katalysator aus 1 g Ammoniumpersulfat und 0,5 ml N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin für die Polymerisation zugegeben. Das Rühren wurde fortgeführt, bis sich eine hochviskose Suspension bildete. Im Anschluß an die Polymerisation wurde der hohle Glaskugeln enthaltende Polymerblock wie unter
- 30 (b) beschrieben vermengt.

(d) Konglomerierte Teilchen mit geringer Dichte aus hohlen Gelatine-Glaskugeln (erfindungsgemäß) - Veranschaulichung der Dichtesteuerung

- 5 Zu 5 Proben von 100 ml 5% Gelatine (35°C) in 0,15 M Natriumchlorid wurden hohle Glaskugeln (3 M, E22/400) in ansteigenden Mengen zugegeben:

A: 0 g

B: 2 g

10 C: 5 g

D: 20 g

E: 27 g

- Nach der Einstellung des pH-Wertes auf 5,5 wurden alle Proben
15 mit 2,0 ml Glutardialdehyd (25%-ige Lösung, Katalog-Nr. 820603, Merck) unter gründlichem Rühren versetzt. Nach 24 Stunden Inkubation bei Raumtemperatur wurden die polymerisierten Matrizen in einem Mischgerät zerkleinert. Die entstandenen Teilchen wurden von Verunreinigungen durch Umkehr-
20 ablagerung getrennt (für A durch Ablagerung, da diese Teilchen nicht schwammen). Die Teilchen wurden dann auf einem Glasfilter gesammelt und von überschüssigem Wasser durch Anlegen von Vakuum an den Glasfilter befreit. Die nassen, aber entwässerten Teilchen wurden anschließend gewogen und das
25 Teilchenvolumen durch Zugabe einer bekannten Menge an Flüssigkeit gefolgt von der Bestimmung des Gesamtvolumens bestimmt. Die folgenden Teilchendichten wurden erhalten:

	Gemessene Dichte:	Berechnete Dichte:
A:	1,0 g/ml	1,00 g/ml
B:	0,9 g/ml	0,93 g/ml
C:	0,8 g/ml	0,85 g/ml
D:	0,6 g/ml	0,63 g/ml
E:	0,5 g/ml	0,57 g/ml

(e) Konglomerierte Teilchen mit geringer Dichte aus hohlen Gelatine-Glaskugeln und Immobilisierung von Pferderettich-Peroxidase (erfindungsgemäß) - Veranschaulichung der Größenbereichssteuerung

5

1 g Pferderettich-Peroxidase (Grad II, Kem-En-Tec, Dänemark) wurden in einer Lösung aus 100 ml 10% Gelatine (Katalog Nr. G-2500, Sigma) und 0,5 M Natriumchlorid (35°C) gelöst. 10 g hohle Glaskugeln (3 M, B28/750) wurden unter Rühren zugegeben. Nach der Einstellung des pH-Wertes auf 5,5 wurden 2 ml Glutardialdehyd (25%-ige Lösung, Katalog-Nr. 820603, Merck) unter gründlichem Rühren zugegeben. Das erhaltene Gel wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend in einem Mischgerät zerkleinert. Die schwimmenden Teilchen wurden von Verunreinigungen und nicht schwimmenden Teilchen durch Umkehrablagerung getrennt. Die Ausbeute an nassen, gepackten Teilchen betrug etwa 120 ml. Der Größenbereich wurde zu etwa 200 bis etwa 500 µm im Durchmesser bestimmt.

20 *(f) Konglomerierte Teilchen I mit geringer Dichte aus hohlen Agar-Gelatine-Glaskugeln*

2 g Agar (Bacto-Agar, Difco) und 3 g Gelatine (Katalog Nr. G-2500, Sigma) wurden in 100 ml 0,15 M Natriumchlorid durch kurzes Erhitzen bis zum Siedepunkt gelöst. Nach dem Abkühlen auf etwa 56°C wurden 10 g hohle Glaskugeln (3 M, B28/750) zugegeben. Der pH-Wert wurde mit 5 M Essigsäure auf 4,0 eingestellt, gefolgt von der Zugabe von 2 ml Glutardialdehyd (25%-ige Lösung, Katalog-Nr. 820603, Merck) unter gründlichem Rühren. Der erhaltene Polymerblock wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 24 Stunden inkubiert und anschließend in einem Mischgerät zerkleinert.

Die schwimmenden Teilchen wurden von Verunreinigungen und nicht schwimmenden Teilchen durch Umkehrablagerung getrennt, gefolgt vom Sammeln der schwimmenden Teilchen auf einem Glasfilter.

5

Die Ausbeute an schwimmenden Konglomeratteilchen betrug 95 ml an nassen, gepackten Teilchen.

(g) *Konglomerierte Teilchen II mit geringer Dichte aus hohlen*
10 *Agar-Gelatine-Glaskugeln*

2 g Agar (Bacto-Agar, Gibco) und 3 g Gelatine (Katalog Nr. G-2500, Sigma) wurden in 100 ml 0,15 M Natriumchlorid durch kurzes Erhitzen bis zum Siedepunkt gelöst. Nach dem Abkühlen
15 auf etwa 56°C wurden 10 g hohle Glaskugeln (3 M, B28/750) zugegeben. Die Suspension wurde dann durch Gießen auf eine eiskalte Glasplatte abgekühlt. Der erhaltene Gelblock wurde 24 Stunden bei 4°C inkubiert, gefolgt von Zerkleinerung durch Vermengen in Eiswasser. Die schwimmenden Konglomerat-Gel-
20 teilchen wurden von nicht schwimmenden Teilchen durch Umkehrablagerung getrennt und dann auf einem Glasfilter gesammelt. Die Ausbeute betrug 105 ml an nassen, gepackten Teilchen.

Die Teilchen wurden dann in 200 ml 0,1 M Kaliumphosphatpuffer
25 mit pH 6.5 suspendiert und zwei Stunden durch Zugabe von 10 ml Glutardialdehyd (25%-ige Lösung, 820603, Merck) vernetzt.

(h) *Konglomerierte Teilchen mit geringer Dichte aus Chitosan-*
30 *Glaskugeln*

Eine 4% Lösung von Chitosan (Katalog Nr. 22741, Fluka) wurde durch Erhitzen von 12 g Chitosan in 300 ml 10% v/v Essigsäure hergestellt. Die viskose Lösung wurde auf etwa 40°C gekühlt, gefolgt von der Zugabe von 20 g hohlen Glasperlen (3 M,
35 B28/750). 3 ml Glutardialdehyd (25%-ige Lösung, 820603,

Merck) wurden unter gründlichem Rühren zugegeben. Der erhaltene Polymerblock wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend in einem Mischgerät zerkleinert.

- 5 Die schwimmenden Konglomerat-Gelteilchen wurden von nicht schwimmenden Teilchen durch Umkehrablagerung in 0,1 M Natriumchlorid getrennt und dann auf einem Glasfilter gesammelt. Die Ausbeute betrug 400 ml an nassen, gepackten Teilchen mit einem Durchmesser von etwa 200 µm bis etwa 800 µm.

10

(i) Mit Vinyltriethoxysilan beschichtete Glaskugeln und konglomerierte Polyamid-Teilchen

(A) Beschichtung der Glaskugeln

15

- 75 g (trockene) hohle Glaskugeln (C15/250, 3 M) wurden mit 500 ml 1% Vinyltriethoxysilanlösung in 0,1 M Essigsäure gemischt und die Suspension eine Stunde gerührt. Die Vinyltriethoxysilanlösung wurde durch Filtrieren durch einen Glasfilter entfernt.

20

(B) Kongglomeration von Acrylamid und den Glaskugeln

- 1,5 g N,N'-Methylenbis(acrylamid) wurden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 8,5 g Acrylamid, in 90 ml Wasser gelöst, vermischt. 15 g mit Vinyltriethoxysilan beschichtete Glaskugeln aus A wurden unter Rühren zugegeben. 0,5 g Ammoniumpersulfat und 0,5 ml N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin wurden als Polymerisationskatalysatoren zugegeben, nachdem eine homogene Suspension erhalten worden war. Das Rühren wurde fortgeführt, bis sich der Polymerblock bildete. Der Polymerblock wurde nachfolgend wie in Beispiel 1(b) beschrieben vermengt und Verunreinigungen durch "Umkehrablagerung" entfernt. Dieses Verfahren erbrachte etwa 100 ml Konglomerat mit geringer Dichte.

35

Beispiel 2

Chemische Derivatisierung von gemäß Beispiel 1(a) (b) hergestellten konglomerierten Teilchen mit geringer Dichte aus
5 *Agarose-Glaskugeln - Veranschaulichung der ähnlichen Verwendung*

10 g (getrocknet, Naßgewicht) Agarose-Konglomeratkugeln von
Beispiel 1, welche hohle Glaskugeln enthielten, wurden in 100
10 ml 0,5 M Kaliumphosphat/Natriumhydroxid mit pH 11,4 suspen-
diert. 10 ml Divinylsulfon und 50 mg Natriumborhydrid wurden
unter Rühren zugegeben. Die Suspension wurde drei Stunden bei
Raumtemperatur gerührt und die Kugeln mit Wasser auf einem
Glasfilter gewaschen. Die Kugeln wurden dann chemisch akti-
15 viert (d.h. mit einem Verfahren von vielen möglichen) und wa-
ren bereit zur Kupplung von anderen Substanzen. Als Beispiel
wurde Mercaptoethanol für eine salzabhängige Chromatographie
gekuppelt: Die Kugeln wurden 3 Stunden bei Raumtemperatur mit
5% Mercaptoethanol in Wasser umgesetzt, welches mit 1 M Na-
20 triumhydroxid auf pH 9,5 titriert worden war.

Die Kugeln wurden dann gründlich mit destilliertem Wasser ge-
waschen und waren zur Verwendung als Adsorptionsteilchen für
die Chromatographie bei der Reinigung von Proteinen unter
25 Verwendung einer salzabhängigen Chromatographie bereit.

Beispiel 3

Reinigung von menschlichem Immunglobulin aus unbehandeltem Blut unter Verwendung von gemäß Beispiel 2 hergestellten Adsorptionsteilchen für die Chromatographie) - Veranschaulichung der ähnlichen Verwendung

100 g (getrocknet, Naßgewicht) von mit Divinylsulfon und Mercaptoethanol behandelten Agarose-Konglomeratkugeln, welche im
10 mit 50 ml 0,75 M Ammoniumsulfat ausgeglichen und in diesem gelöst waren, wurden in eine zylindrische Glassäule mit einem Innendurchmesser von 5 cm und einer Länge von 10 cm gegeben. Die Glassäule wurde am oberen und unteren Ende unter Verwendung von aufschraubbaren Glaskappen versiegelt. Der untere
15 Deckel hatte einen Auslaß mit einer Rohrleitung in der Mitte, während der obere Deckel einen entsprechenden Einlaß und einen mechanischen Rührer hatte. Mit dem mechanischen Rührer wird ein Rührvorgang durch einen luftdichten Kragen bereitgestellt, um die in der Säule enthaltenen Konglomeratkugeln zu
20 rühren. Der Rührpropeller wurde so gestaltet, daß ein Flüssigkeitsstrom verhindert wird, der die Agarose-Konglomeratkugeln zum Auslaß im Säulenboden trägt. 2 l unfiltriertes und nicht zentrifugiertes menschliches Blut (d.h. abgelaufenes Blut aus einer Blutbank), dem Ammoniumsulfat bis zu einer
25 letztendlichen Konzentration von 0,75 M zugegeben wurde, wird durch die Säule vom oberen Ende her mit einer Strömung von 10 ml/min unter Rühren mit dem vorstehend genannten Rührer (um die Bildung von Kanälen durch das Fließbett zu vermeiden) geführt. 2000 ml 0,75 M Ammoniumsulfat wurden mit der gleichen
30 Strömungsgeschwindigkeit zum Herauswaschen von ungebundenen Proteinen und Teilchen zugegeben. Schließlich wurden die gebundenen Proteine von den Konglomeratkugeln durch Führen von 500 ml 0,1 M Natriumchlorid durch die Säule eluiert.

Etwa 5 g menschliches Immunoglobulin wurden in die Natriumchlorid-Fraktion eluiert. Eine qualitative Analyse zeigte eine hohe Reinheit des Immunoglobulins mit einer sehr kleinen Verunreinigung an Albumin (<1%).

5

Eine entsprechende Reinigung von Immunoglobulinen mit Agarosekugeln, welche mit Divinylsulfon und Mercaptoethanol behandelt waren, ohne hohle Glaskugeln war in einer herkömmlich gepackten Säule nicht möglich, da die Säule durch die roten

10 Blutzellen und andere klebrigen Materialien im Blutplasma verstopft wurde.

Beispiel 4

- 15 *Immunosorption unter Verwendung von gemäß Beispiel 2 hergestellten Adsorptionsteilchen für die Chromatographie - Veranschaulichung der ähnlichen Verwendung*

Agarose-Konglomeratkugeln, welche 4% Agarose enthalten und

20 wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt wurden, wurden wie in Beispiel 2 beschrieben mit Divinylsulfon aktiviert.

10 g (entwässert, Naßgewicht) aktiviertes Gel wurden mit Kaninchen-Immunoglobulin durch Inkubation des Gels über Nacht

25 mit 20 ml Kaninchen-Immunoglobulinlösung (10 mg Immunoglobulin/ml in 0,1 M Natriumhydrogencarbonat-/Natriumhydroxidpuffer, pH 8,6 und 5% w/v Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 20000) gekuppelt. Überschüssige aktive Gruppen wurden durch Inkubation des Gels mit 0,5 M Ethanolamin/HCl,

30 pH 9,0, für drei Stunden blockiert. Das Gel wurde mit mehr als 80% des zugegebenen Kaninchen-Immunoglobulins gekuppelt.

Die schwimmenden Konglomeratkugeln mit angehaftetem Kaninchen-Immunoglobulin konnten dann in einem Gerät verwendet

35 werden, welches demjenigen in Beispiel 3 entspricht, um Anti-

körper gegen Kaninchen-Immunglobulin aus unbehandeltem Serum von vorher mit reinem Kaninchen-Immunglobulin immunisierten Ziegen zu adsorbieren. Der abgetrennte Antikörper war von einer Reinheit und Aktivität, welche derjenigen entsprach, der
5 mit herkömmlich gepackten Säulen unter Verwendung von gefiltertem und zentrifugiertem Antiserum erhalten wurde.

Beispiel 5

10 Herstellung der Ionenaustausch-Konglomerate

(a) Kationenaustausch-Konglomerate. Konglomeration von Polyacrylsäure/Acrylamid/*N,N'*-Methylen-bis(acrylamid) und hohlen Glaskugeln

15

300 ml destilliertes Wasser wurden zu 25 ml Acrylsäure, 100 ml Ethanol, 10 g *N,N'*-Methylen-bis(acrylamid), 25 g Acrylamid, 2 g Ammoniumpersulfat, 25 g hohlen Glaskugeln (B28/750, 3 M) und 2 ml *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin

20 gegeben. Das Gemisch wurde gerührt, bis eine homogene Suspension erhalten wurde, und dann mit 5 M Natriumhydroxid unter ständigem Rühren auf pH 8,5 titriert. Das Rühren wurde fortgeführt, bis die Polymerisation der Suspension auftrat.

25 Im Anschluß an die Polymerisation wurde der Block wie in Beispiel 1(b) beschrieben vermengt und "Verunreinigungen" mittels einer "Umkehrablagerung" abgetrennt. Im Anschluß an ein gründliches Waschen der Teilchen mit Wasser, 0,1 M HCl und 0,1 M NaCl wurde der Gehalt an Carboxylgruppen im Gel durch
30 einfache Titration auf etwa 250 µmol pro g entwässertes nasses Gel bestimmt.

(b) Konglomeration von Acrylsäure/Acrylamid/N,N'-Methylen-bis(acrylamid) und mit Vinyltriethoxysilan beschichteten hohlen Glaskugeln

5 60 g (trockene) hohle Glaskugeln (C15/250, 3 M), 40 ml Acrylsäure, 32 g Acrylamid, 8 g N,N'-Methylen-bis(acrylamid) und 5 ml Vinyltriethoxysilan wurden zu 300 ml destilliertes Wasser gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde gerührt und mit kalten 27,4% Natriumhydroxid auf pH 7,0 gebracht. 1 g Ammoniumsulfat und 1 ml N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin wurden als Polymerisationskatalysatoren zugegeben und das Rühren fortgeführt, bis sich der Polymerblock bildete. Der Polymerblock wurde nachfolgend wie in Beispiel 1(b) beschrieben vermengt und "Verunreinigungen" mittels einer "Umkehrablagerung" abgetrennt. In einer Proteinbindungsanalyse einer Charge, pH 9, 50 mM TRIS/HCl, waren 1 g entwässertes nasses Konglomerat in der Lage, 96% von 190 mg angebotenem Lysozym zu binden.

(c) Konglomeration von Acrylsäure/Methacrylamid/N,N'-Methylen-bis(acrylamid) und mit Vinyltriethoxysilan beschichteten hohlen Glaskugeln

Durch Folgen des in Beispiel 5(b) beschriebenen Verfahrens wurde dieses Ionenaustausch-Konglomerat durch Verwendung von 25 Methacrylamid anstatt von Acrylamid hergestellt. In einer Proteinbindungsanalyse einer Charge, pH 9, 50 mM TRIS/HCl, waren 1 g des erhaltenen entwässerten nassen Konglomerats in der Lage, 92% von 190 mg angebotenem Lysozym zu binden.

(d) Konglomeration von Acrylsäure/Methacrylamid/N,N'-Methylen-bis(acrylamid) und mit Vinyltriethoxysilan beschichteten hohlen Glaskugeln

- 5 Durch Folgen des in Beispiel 5(c) beschriebenen Verfahrens wurde dieses Ionenaustausch-Konglomerat durch Verwendung von nur 20 ml Acrylsäure, 16 g Methacrylamid und 4 g N,N'-Methylenbis(acrylamid) hergestellt, was dem Konglomerat ein geringeres Trockengewicht verleiht und die Diffusion größerer
- 10 Proteine in das Konglomerat und wieder heraus ermöglicht. In einer Proteinbindungsanalyse einer Charge, pH 9, 50 mM TRIS/HCl, waren 1 g des Konglomerats in der Lage, 92% von 190 mg angebotenem Lysozym zu binden.

15 Beispiel 6

Immobilisiertes Enzym. Immobilisierung von Glucose-Oxidase auf gemäß Beispiel 2 hergestellten Adsorptionsteilchen für die Chromatographie - Veranschaulichung der ähnlichen Verwen-

20 *dung*

10 g von mit Divinylsulfon aktivierten Agarose-Konglomeratkugeln aus Beispiel 2 wurden mit 20 ml einer Lösung von Glucose-Oxidase von *Aspergillus niger* (10 mg/ml in 1 M Kaliumhydrogenphosphat-/Natriumhydroxidpuffer, pH 10,5) gemischt.

25 Das Gemisch wurde drei Stunden stehengelassen und die ungekuppelte Glucose-Oxidase mit 1 M Natriumchlorid aus den Kugeln herausgewaschen.

30 Die Enzym-gekuppelten Konglomeratkugeln zeigten eine Glucose-Oxidase-Aktivität mit Glucose als Substrat. Die Entwicklung von Wasserstoffperoxid wurde über eine Braunfärbung des Gels und der Lösung durch Kuppeln der Reaktion mit Peroxidase-

(Pferderettich-Peroxidase)-Oxidation von Orthophenylendiamin festgestellt.

Beispiel 7

5

Adsorptionsteilchen für die Chromatographie, die immobilisiertes N-Acetylglucosamin zur Abtrennung von Weizenkeim-agglutinin umfassen - Veranschaulichung der ähnlichen Verwendung

10

Konglomeratkugeln, die 4% Agarose enthielten und wie in Beispiel 1(b) beschrieben hergestellt wurden, wurden mit Divinylsulfon wie in Beispiel 2 beschrieben aktiviert. 10 g (getrocknet, Naßgewicht) des aktivierten Gels wurden an N-Acetylglucosamin durch Inkubation des Gels über Nacht mit 20 ml 0,5 M Kaliumphosphat-/Natriumhydroxidpuffer, pH 11,5, welcher 50 mg N-Acetylglucosamin pro ml enthielt, gekuppelt. Im Anschluß an die Inkubation wurde der Überschuß an aktiven Vinylgruppen durch 5% Mercaptoethanol blockiert, welches mit Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 9,5 titriert worden war. Das Gel wurde gründlich mit 1 M Natriumchlorid gewaschen. Die Bindungskapazität für Weizenkeimagglutinin war größer als 10 mg Lectin pro ml Gel.

25 Beispiel 8

(a) Konglomerierte Teilchen mit hoher Dichte aus festen Acrylsäure-Copolymer-Glaskugeln

30 Zu 300 ml destilliertem Wasser wurden 40 ml Acrylsäure, 28 g Acrylamid, 12 g N,N'-Methylen-bis(acrylamid), 5 ml Vinyltriethoxysilan und 245 g feste Glaskugeln (0,075-0,15 mm, Fryma, Schweiz) gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde gerührt und dann mit kaltem 27,4% Natriumhydroxid auf pH 7 eingestellt.

1 g Ammoniumpersulfat und 1 ml N,N,N',N'-Tetramethylethylen-
diamin wurden als Polymerisationskatalysatoren zugegeben und
das Rühren fortgeführt, bis sich ein Polymerblock gebildet
hatte. Der Polymerblock wurde nachfolgend in einem Mischgerät
5 zerkleinert, gefolgt von wiederholter Ablagerung zur Entfer-
nung von Verunreinigungen. Dieses Verfahren erbrachte etwa
800 ml konglomerierte Teilchen mit einer Dichte von 1,3 g/ml.
In einer Proteinbindungsanalyse einer Charge (pH 9, 50 mM
TRIS/ HCl) waren 1 g der nassen, aber entwässerten Konglome-
10 rat-Teilchen in der Lage, 61% von 190 mg angebotenem Lysozym
aus Hühnereiweiß zu binden.

*(b) Konglomerierte Teilchen mit hoher Dichte aus festen Gela-
tine-Glaskugeln (erfindungsgemäß) - Veranschaulichung der*
15 *Dichtesteuerung*

Zu vier Proben von 100 ml 5% Gelatine in 0,15 M Natriumchlo-
rid (35°C) wurden feste Glaskugeln (0,075-0,15 mm, Fryma,
Schweiz) mit einer Dichte von 2,5 g/ml in ansteigenden Mengen
20 zugegeben:

- A: 10 g
- B: 50 g
- C: 100 g
- 25 D: 200 g

Nach der Einstellung des pH-Wertes auf 5,5 wurden alle Proben
mit 2,0 ml Glutardialdehyd (25%-ige Lösung, Katalog-Nr.
820603, Merck) unter gründlichem Rühren versetzt. Nach 24
30 Stunden Inkubation bei Raumtemperatur wurden die polymeri-
sierten Matrizen in einem Mischgerät zerkleinert. Die ent-
standenen Teilchen wurden von Verunreinigungen durch Ablage-
rung getrennt. Die Teilchen wurden dann auf einem Glasfilter
gesammelt und von überschüssigem Wasser durch Anlegen von Va-
35 kuum an den Glasfilter befreit. Die nassen, aber entwässerten

Teilchen wurden anschließend gewogen und das Teilchenvolumen durch Zugabe einer bekannten Menge an Flüssigkeit gefolgt von der Bestimmung des Gesamtvolumens bestimmt. Die folgenden Teilchendichten wurden erhalten:

5

	Gemessene Dichte:	Berechnete Dichte:
A:	1,1 g/ml	1,06 g/ml
B:	1,3 g/ml	1,25 g/ml
C:	1,5 g/ml	1,43 g/ml
D:	1,7 g/ml	1,67 g/ml

10

15

20

25

5

Patentansprüche

1. Adsorptionsteilchen für Chromatographie mit mindestens
10 einer kovalent gebundenen aktiven Substanz zum Binden von
Molekülen in einem Flüssigchromatographie-Fließbettverfahren;

wobei die Adsorptionsteilchen aus einem porösen
Verbundmaterial mit Poren aufgebaut sind, die Zugang der
15 Moleküle zu dem Inneren des Verbundmaterials zulassen;

dadurch gekennzeichnet, daß

a) das poröse Verbundmaterial aus einem Konglomerat mit einer
20 gesteuerten Dichte besteht und das Konglomerat aus:

(i) mindestens zwei dichtesteuernden Teilchen,
ausgewählt aus der Gruppe, die aus Teilchen mit niedriger
Dichte mit einer Dichte, die ein Schwimmen bereitstellt, und
25 Teilchen mit hoher Dichte mit einer Dichte, die eine
Sedimentation des Konglomerats in der Flüssigkeit
bereitstellt, besteht; und

(ii) einer Matrix, die durch sich Verfestigen von
mindestens einem Konglomerationsmittel gebildet ist, das aus
30 der Gruppe ausgewählt ist, die aus natürlichen und
synthetischen organischen Monomeren und Polymeren besteht,

besteht, wobei die mindestens zwei dichtesteuernden Teilchen
in der Matrix dispergiert sind;

35

(b) der Größenbereich der Adsorptionsteilchen gesteuert ist;
(c) die Dichte und der Größenbereich so ausgewählt sind, daß
erwünschte Schwimm-/Sedimentationseigenschaften der
Adsorptionsteilchen in der Flüssigkeit in dem
40 Fließbettverfahren bereitgestellt werden; und

(d) die mindestens eine aktive Substanz kovalent an die Matrix gebunden ist,

mit der Maßgabe, daß wenn die mindestens zwei

- 5 dichtetsteuernden Teilchen aus amorphem Siliziumdioxid, Quarz oder Glas sind, das Konglomerationsmittel nicht aus natürlichen und synthetischen Polysacchariden und anderen Polymeren auf Kohlenhydratbasis besteht.
- 10 2. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die die Dichte steuernden Teilchen für die Flüssigkeit undurchdringlich sind.
- 15 3. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Teilchen mit niedriger Dichte hohl sind.
4. Teilchen nach Anspruch 1,
20 dadurch gekennzeichnet, daß
die Teilchen mit hoher Dichte massiv sind.
5. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
25 die die Dichte steuernden Teilchen 1 bis 95 Vol.-%, allgemein 1,5 bis 75 Vol.-%, insbesondere 5 bis 50 Vol.-%, bevorzugt 5 bis 40 Vol.-% und am bevorzugtesten 5 bis 30 Vol.-% des Konglomerats darstellen.
- 30 6. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die die Dichte steuernden Teilchen aus einem Material hergestellt sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus natürlichen und synthetischen organischen Polymeren,
35 anorganischen Substanzen und Verbindungen, metallischen Elementen und ihren Legierungen und nichtmetallischen Elementen besteht.
7. Teilchen nach Anspruch 6,

dadurch gekennzeichnet, daß
die synthetischen organischen Polymere aus der Gruppe
ausgewählt sind, die aus:

- Harzen vom Phenol-Formaldehyd-Typ;
- 5 ABS-Harzen;
- Polyamiden, Polyimiden, Polyestern, Polyethern,
polymeren Vinylverbindungen, Polyalkenen und substituierten
Derivaten dieser Verbindungen; und
- Copolymeren, die mehr als eines dieser Polymere
- 10 umfassen, und substituierten Derivaten von solchen
Copolymeren besteht.

8. Teilchen nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet, daß
- 15 die anorganischen Substanzen und Verbindungen, metallischen
Elemente und ihre Legierungen und nichtmetallische Elemente
aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus:
 - wasserfreien Formen von Siliziumdioxid, umfassend
amorphes Siliziumdioxid und Quarz;
 - 20 Metallsilikaten, umfassend Silikate aus Lithium,
Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Aluminium und Eisen, und
Metall-Borosilikaten, wie beispielsweise Borosilikaten aus
diesen Metallen, Metallphosphaten, umfassend Hydroxylapatit,
Fluorapatit, Phosphorit und Autunit;
 - 25 Metalloxiden und -sulfiden, umfassend Magnesium-,
Aluminium-, Titan-, Vanadium-, Chrom-, Mangan-, Eisen-,
Kobalt-, Nickel-, Kupfer- und Silberoxide;
Nichtmetalloxiden, umfassend Boroxid;
Metallsalzen, umfassend Bariumsulfat;
 - 30 metallischen Elementen, umfassend Magnesium, Aluminium,
Titan, Vanadium, Chrom, Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel,
Indium, Kupfer, Silber, Gold, Palladium, Platin, Ruthenium,
Osmium, Rhodium und Iridium, und Legierungen aus metallischen
Elementen, wie beispielsweise zwischen den metallischen
 - 35 Elementen gebildeten Legierungen; und
kristallinen und amorphen Formen von Kohlenstoff,
umfassend Graphit, Ruß und künstliche Kohle besteht.

9. Teilchen nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß
die mindestens zwei dichtesteuernden Teilchen aus amorphem
Siliziumdioxid, Quarz oder Glas hergestellt sind.

- 5 10. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Teilchen mit niedriger Dichte aus hohlen Teilchen oder
einzelligen Mikroglaskugeln bestehen.
- 10 11. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Teilchen mit hoher Dichte aus Glasteilchen, bevorzugt
Mikroglaskugeln bestehen.
- 15 12. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
das mindestens eine Konglomerationsmittel aus natürlichen
oder synthetischen organischen Monomeren oder Polymeren
hergestellt ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus:
20
- a) natürlichen und synthetischen Polysacchariden und anderen
Polymeren auf Kohlenhydratbasis, umfassend Agar, Alginat,
Karrageen, Guar Gum, Gummiarabikum, Ghatti Gum, Traganth-
Gummi, Karaya-Gummi, Johannisbrot-Gum, Xanthanlösung,
25 Agarosen, Cellulosen, Pektinen, Mucinen, Dextranen, Stärken,
Heparinen, Chitosanen, Hydroxy-Stärken, Hydroxypropyl-
Stärken, Carboxymethyl-Stärken, Hydroxyethyl-Cellulosen,
Hydroxypropyl-Cellulosen und Carboxymethyl-Cellulosen;
- 30 b) synthetischen organischen Polymeren und Monomeren, die zu
Polymeren führen, umfassend Acrylpolymer, Polyamide,
Polyimide, Polyester, Polyether, polymere Vinylverbindungen,
Polyalkene und substituierte Derivate dieser Verbindungen,
ebenso wie Copolymer, die mehr als eine solche organische
35 Polymerfunktionalität umfassen, und substituierte Derivate
dieser Verbindungen; und
- c) Mischungen aus diesen besteht.

13. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
das mindestens eine Konglomerationsmittel Agarose ist.
- 5 14. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die aktive Substanz ein Material oder Mischungen aus
Materialien umfaßt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die
aus:
- 10 organischen und anorganischen Verbindungen oder Ionen,
nichtmetallischen Elementen und
organischen Polymeren von biologischem und synthetischem
Ursprung besteht.
- 15 15. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die aktive Substanz einen Bestandteil umfaßt, der aus der
Gruppe ausgewählt ist, die aus:
- 20 Liganden, die per se im Gebiet der Chromatographie
bekannt sind, geladenen Spezies für
Ionenaustauschchromatographie, Proteinen, Farbstoffen,
Enzyminhibitoren, spezifischen Liganden für spezifische
- 25 Proteine, Biotin zur Reinigung von Avidin und anderen
biotinbindenden Proteinen, Kohlenhydraten zur Reinigung von
Lektinen oder Glykosidasen, Protein A, Chelaten,
Iminodiessigsäure, Aminosäuren, Arginin, Lysin und Histidin,
sulfatisierten Polymeren, Heparinen, Benzhydroxamsäure,
- 30 hydrophoben Liganden, Kohlenwasserstoffgruppen wie Phenyl,
thiophilen Liganden, mit Divinylsulfon aktivierten
Substanzen, gekoppelt mit Mercaptoethanol, 4-Hydroxy-Pyridin,
3-Hydroxy-Pyridin oder 2-Hydroxy-Pyridin;
- 35 natürlichen und synthetischen Polynucleotiden und
Nucleinsäuren, umfassend DNA, RNA, poly-A, poly-G, poly-U,
poly-C und poly-T;

natürlichen und synthetischen Polysacchariden und anderen Polymeren auf Kohlenhydratbasis, umfassend Agar, Alginat, Karrageen, Guar Gum, Gummiarabikum, Ghatti Gum, Traganth-Gummi, Karaya-Gummi, Johannisbrot-Gum,
5 Xanthanlösung, Agarosen, Cellulosen, Pektinen, Mucinen, Dextranen, Stärken und Heparinen;

natürlichen und synthetischen Peptiden und Polypeptiden und anderen Polymeren auf Aminosäurebasis, umfassend
10 Gelatinen, Albumine, Hämoglobuline, Immunoglobuline, umfassend poly- und monoklonale Antikörper, Antigenen, Protein G, Lektinen, Glycoproteinen wie beispielsweise Ovomucoide, biotinbindenden Proteinen, Avidin und Streptavidin, Enzymen, Proteasen und Proteaseinhibitoren; und
15

Mischungen aus diesen besteht.

16. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
20 die aktive Substanz über Aktivierungs- oder Derivatisierungsmittel, die das Konglomerationsmittel oder die konglomerierten Teilchen aktivieren oder derivatisieren, kovalent an die Adsorptionsteilchen gebunden ist.

25 17. Teilchen nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Aktivierungs- oder Derivatisierungsmittel aus einer Gruppe ausgewählt sind, die aus:

30 Cyanogenbromid, Divinylsulfon, Epichlorhydrin, Bisepoxyranen, Dibrompropanol, Glutardialdehyd, Carbodiimiden, Anhydriden, Hydrazinen, Perjodaten, Benzochinonen, Triazinen, Tosylaten, Tresylaten und Diazonium-Ionen besteht.

35 18. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Dichte von 0,1 bis 15, insbesondere von 0,1 bis 5 und bevorzugt von 0,2 bis 2 ist.

19. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Dichte von 1 bis 15, insbesondere von 1,1 bis 5 und
5 bevorzugt von 1,1 bis 2 ist.

20. Teilchen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Dichte von 0,1 bis 1, allgemein von 0,2 bis 0,95,
10 insbesondere von 0,3 bis 0,8 und bevorzugt von 0,5 bis 0,75
ist.

21. Teilchen nach Ansprüche 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
15 ihre Größe in einem Bereich liegt, der aus der Gruppe
ausgewählt ist, die aus:

1 bis 10 000 μm ,
1 bis 5 000 μm ,
20 1 bis 4 000 μm ,
1 bis 3 000 μm ,
1 bis 2 000 μm ,
1 bis 1 000 μm ,
50 bis 500 μm

25 besteht.

22. Teilchen nach Anspruch 21, insbesondere zur Reinigung und
zum Binden von Proteinen und anderen Substanzen mit hohem
30 Molekulargewicht,
dadurch gekennzeichnet, daß
ihre Größe in einem Bereich liegt, der aus den Gruppen
ausgewählt ist, die aus:

35 1 bis 2 000 μm ,
10 bis 1 000 μm ,
50 bis 750 μm ,
100 bis 500 μm , am bevorzugtesten,

bestehen.

23. Verfahren zur Herstellung von Adsorptionsteilchen zur Chromatographie nach Anspruch 1,

5 gekennzeichnet durch

a) das Vermischen von Teilchen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Teilchen mit niedriger Dichte mit einer Dichte, die ein Schwimmen bereitstellt, und Teilchen mit hoher Dichte mit einer Dichte, die eine Sedimentation des Konglomerats in der Flüssigkeit bereitstellt, besteht, mit mindestens einem Konglomerationsmittel, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus natürlichen und synthetischen organischen Monomeren und Polymeren besteht;

15 und gegebenenfalls Erhitzen der Mischung;

b) Emulgieren der Mischung in einem geeigneten Lösungsmittel;

c) Verfestigen des Konglomerationsmittels durch ein geeignetes Mittel wie beispielsweise Gelierung durch Erhitzen/Abkühlen, Polymerisation des Monomers oder der Monomermischungen, und nicht-kovalentes oder kovalentes Verbinden; und

25 d) Isolieren und Waschen der verfestigten konglomerierten Teilchen.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß

30 die isolierten und gewaschenen Konglomeratteilchen nach Größe und Fließfähigkeit sortiert werden.

25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß

35 das Konglomerationsmittel oder die Konglomeratteilchen aktiviert oder derivatisiert werden.

26. Verfahren zur Herstellung von Adsorptionsteilchen für die Chromatographie nach Anspruch 1,

gekennzeichnet durch

- a) das Vermischen von Teilchen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Teilchen mit niedriger Dichte mit einer Dichte, die ein Schwimmen bereitstellt, und Teilchen mit hoher Dichte mit einer Dichte, die eine Sedimentation des Konglomerats in der Flüssigkeit bereitstellt, besteht, mit mindestens einem Konglomerationsmittel, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus natürlichen und synthetischen Monomeren und Polymeren besteht;
- 5
- 10 und gegebenenfalls Erhitzen der Mischung;
- b) Verfestigen des Konglomerationsmittels durch ein geeignetes Mittel wie beispielsweise Gelierung durch Erhitzen/Abkühlen, Polymerisation des Monomers oder der Monomermischungen, und nicht-kovalentes oder kovalentes Verbinden; und
- 15
- c) Entmischen des Konglomeratblocks
- d) Segregation und Waschen der verfestigten konglomerierten Teilchen.
- 20
27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß
- 25 die segregierten und gewaschenen Konglomeratteilchen nach Größe und Fließfähigkeit sortiert werden.
28. Verfahren nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß
- 30 das Konglomerationsmittel oder die Konglomeratteilchen aktiviert oder derivatisiert werden.
29. Verwendung der Adsorptionsteilchen für Chromatographie nach Anspruch 1 als eine Festphasenmatrix in einem
- 35 Fließbettreaktor.
30. Verwendung nach Anspruch 29 in einem Verfahren, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus:

- Chromatographieverfahren unter Anwendung von nicht-Füllkörpersäulen, umfassend Flüssigchromatographie, Ionenaustauscher-Chromatographie und Chromatographie unter Ausnutzung der biospezifischen Affinität wie beispielsweise
- 5 Immunosorption und Protein-A-Chromatographie, und Chromatographie unter Ausnutzung der gruppenspezifischen Affinität wie beispielsweise hydrophober, thiophiler, Farbstoff-, Lektin- und Metallchelat-Chromatographie
- 10 besteht.
31. Verwendung nach Anspruch 29 oder 30, dadurch gekennzeichnet, daß
- 15 der Fließbettreaktor ein im Herabfluß betriebener Flüssigkeits-Fließbettreaktor ist, der ein vertikales Reaktorgefäß mit einem Einlaß, einem Auslaß, einem Fließbett aus den Adsorptionsteilchen für Chromatographie, und Rührmittel umfaßt, wobei sich die Rührmittel in der Nähe von oder in dem Fließbett nahe bei dem Flüssigkeitseinlaß
- 20 befinden.
32. Verwendung nach Anspruch 31 zum Verteilen der Flüssigkeit in dem Fließbett, dadurch gekennzeichnet, daß
- 25 a) die Adsorptionsteilchen für Chromatographie und die Flüssigkeit in der Nähe des Flüssigkeitseinlasses gerührt werden, wobei das Fließbett in
- 30 (i) eine turbulente Zone mit sich heftig bewegenden Teilchen und
- (ii) eine nicht-turbulente Zone geteilt wird;
- 35 wobei die nicht-turbulente Zone an die turbulente Zone angrenzt; und
- b) die Ausdehnung der turbulenten Zone durch den Grad des Rührens bestimmt wird, der innerhalb eines Bereichs von

i) einem Rührgrad, der Turbulenz nur in dem obersten Teil des Fließbetts bereitstellt,

- 5 ii) bis zu einem Rührgrad, der Turbulenz der Teilchen im gesamten Fließbett bereitstellt,

ausgewählt ist.

- 10 33. Verwendung nach Anspruch 29 oder 30,
dadurch gekennzeichnet, daß
der Fließbettreaktor ein im Herauffluß betriebener
Flüssigkeits-Fließbettreaktor ist, der ein vertikales
Reaktorgefäß mit einem Einlaß, einem Auslaß, einem Fließbett
15 aus den Adsorptionsteilchen für Chromatographie, und
Rührmittel umfaßt, wobei sich die Rührmittel in der Nähe von
oder in dem Fließbett nahe bei dem Flüssigkeitseinlaß
befinden.

- 20 34. Verwendung nach Anspruch 33 zum Verteilen der Flüssigkeit
in dem Fließbett,
dadurch gekennzeichnet, daß

- a) die Adsorptionsteilchen für Chromatographie und die
25 Flüssigkeit in der Nähe des Flüssigkeitseinlasses gerührt
werden, wobei das Fließbett in

(i) eine turbulente Zone mit sich heftig bewegenden Teilchen
und

- 30 (ii) eine nicht-turbulente Zone geteilt wird;

wobei die nicht-turbulente Zone an die turbulente Zone
angrenzt; und

- 35 b) die Ausdehnung der turbulenten Zone durch den Grad des
Rührens bestimmt wird, der innerhalb eines Bereichs von

i) einem Rührgrad, der Turbulenz nur in dem untersten Teil des Fließbetts bereitstellt,

ii) bis zu einem Rührgrad, der Turbulenz der Teilchen im
5 gesamten Fließbett bereitstellt,

ausgewählt ist.

1/7

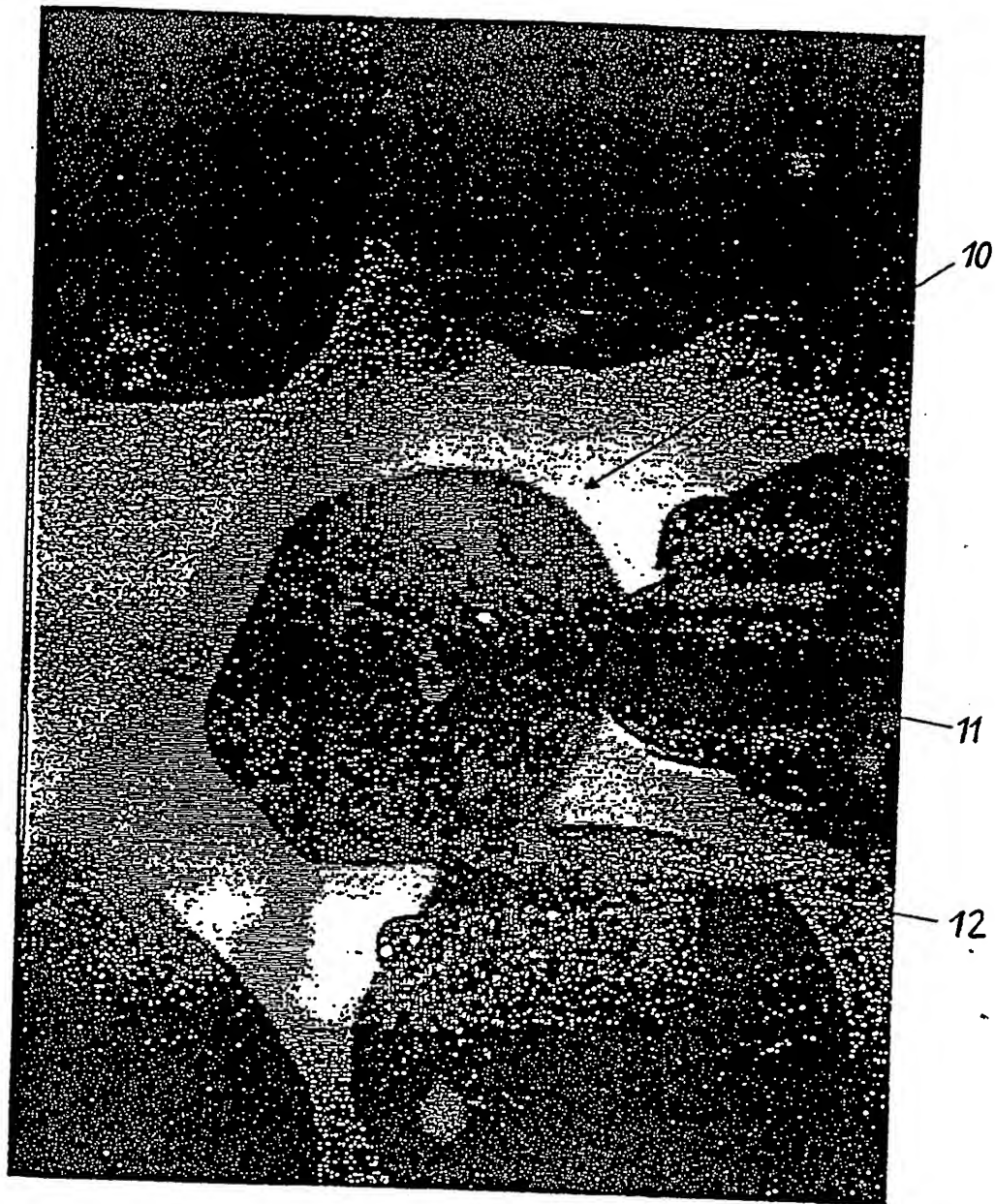


FIG. 1A

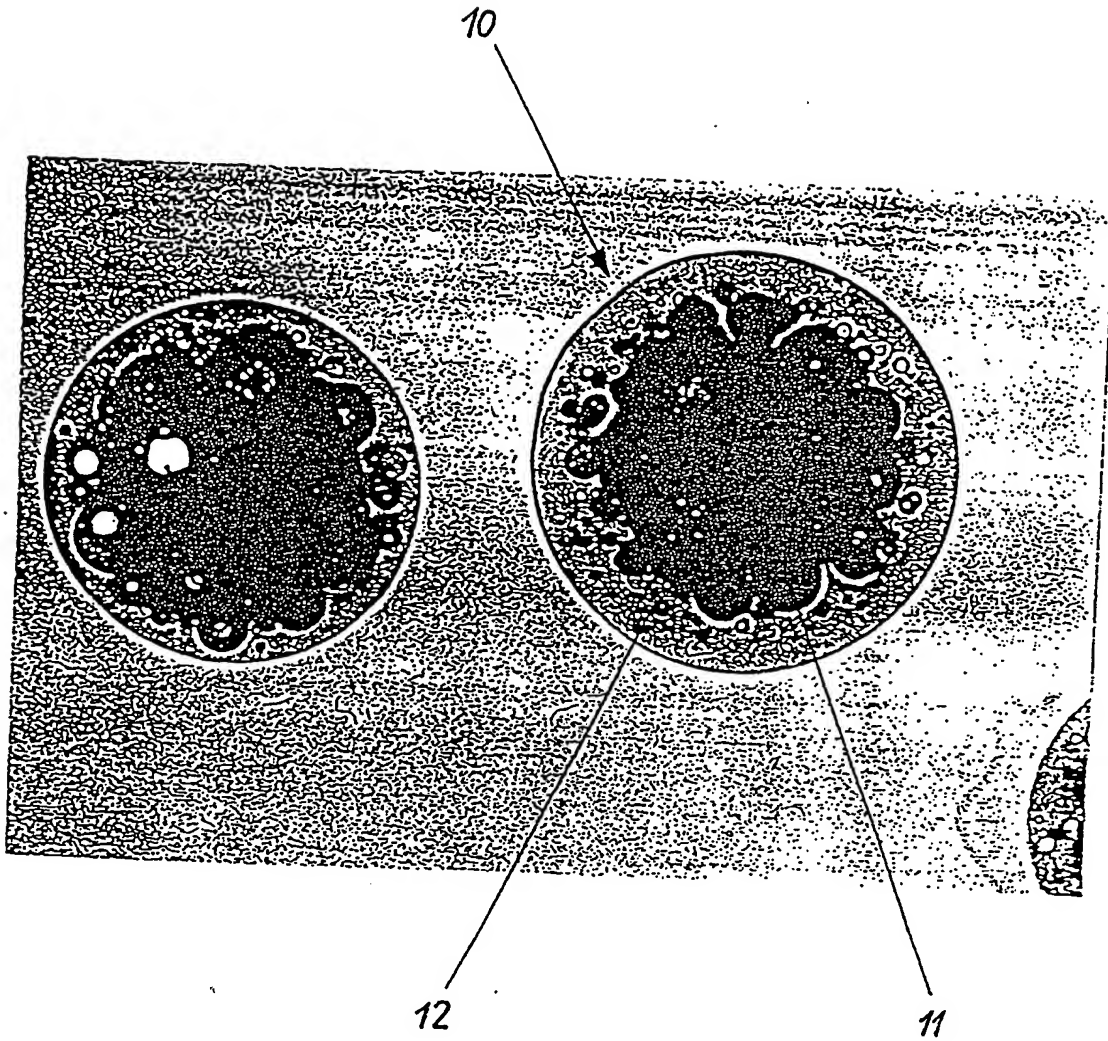


FIG. 1B

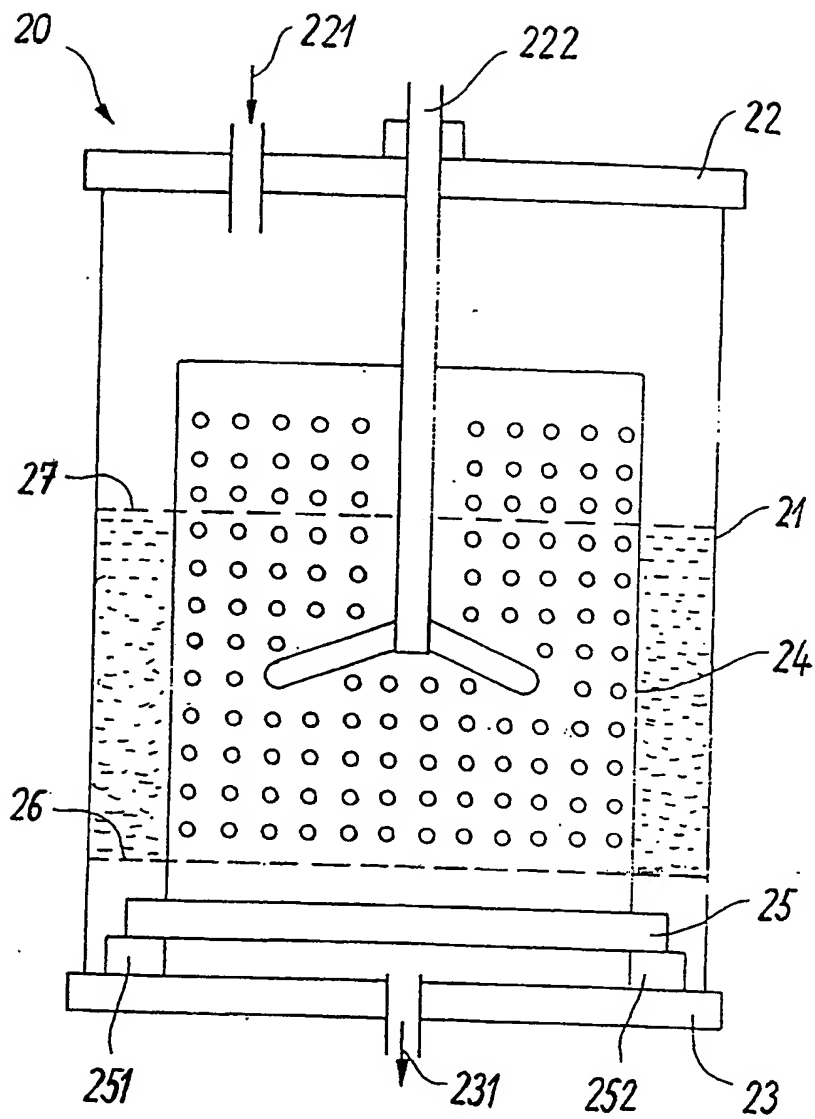


FIG. 2

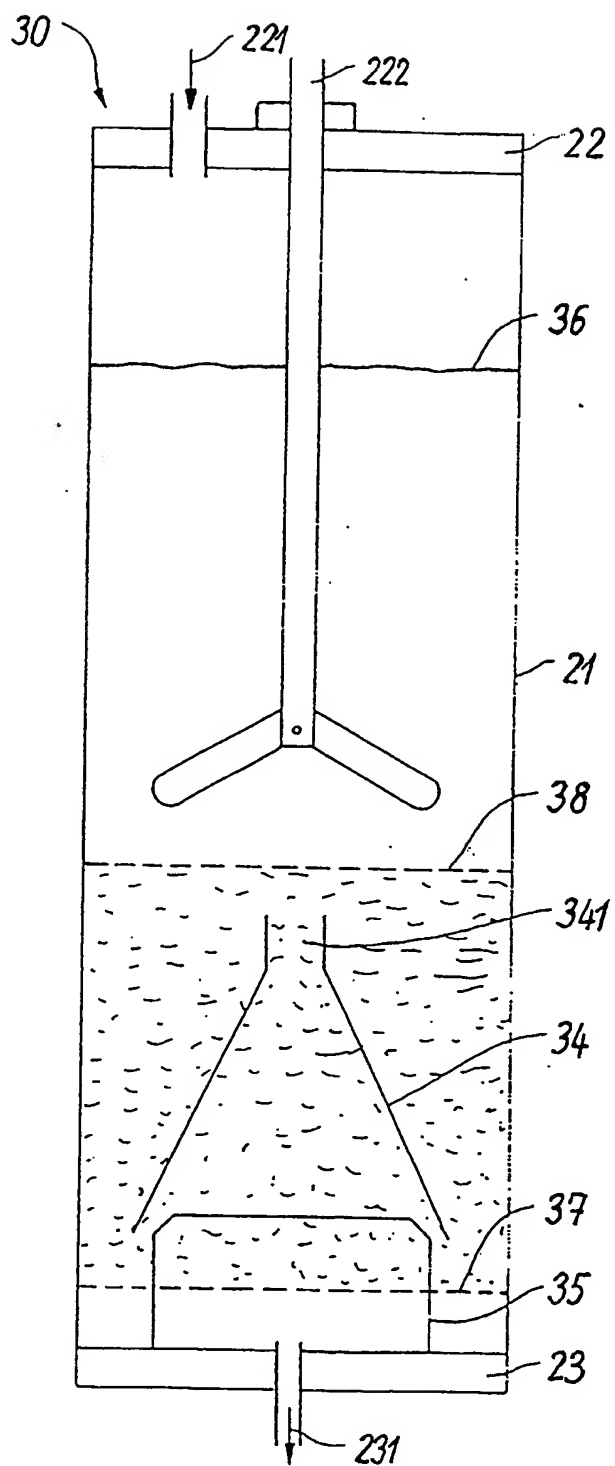


FIG. 3

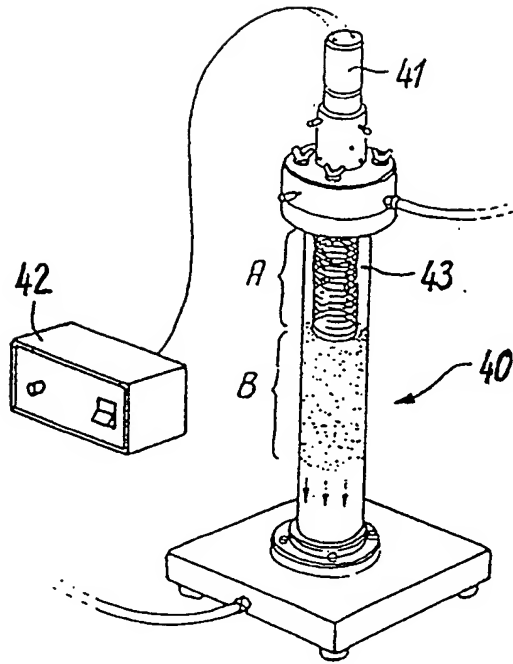


FIG. 4A

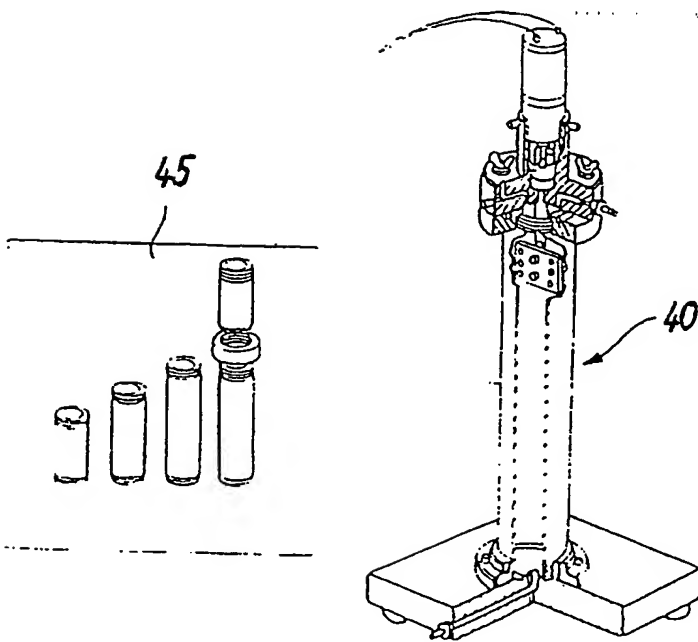


FIG. 4B

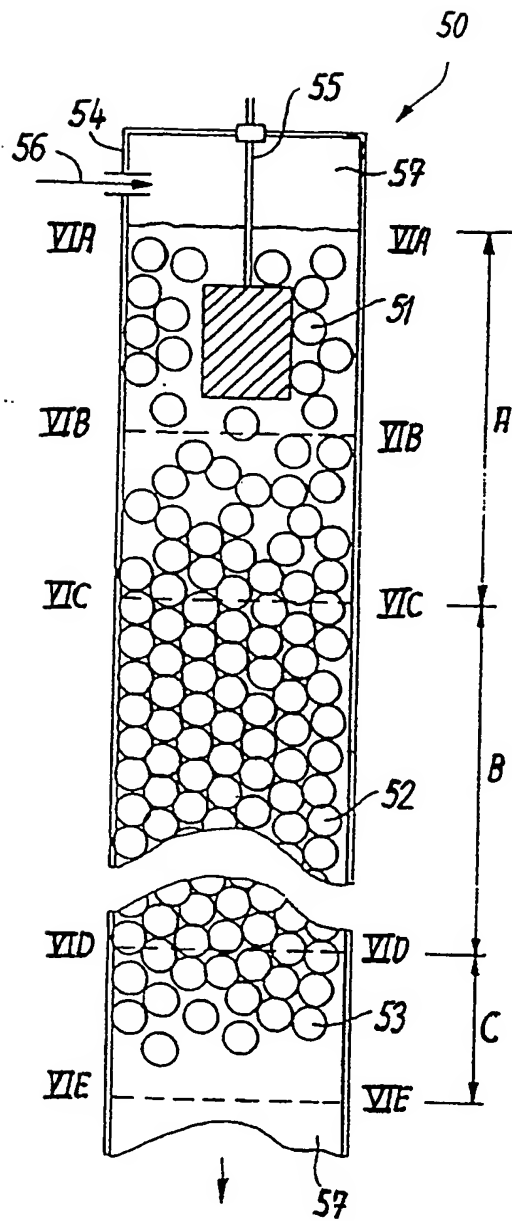


FIG. 5

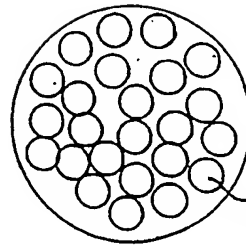


FIG. 6A

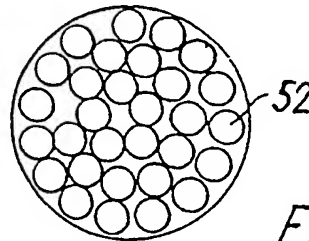


FIG. 6B

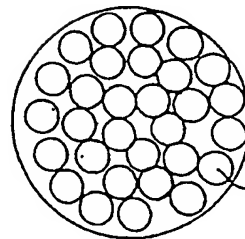


FIG. 6C

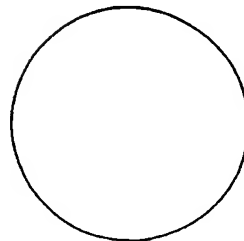
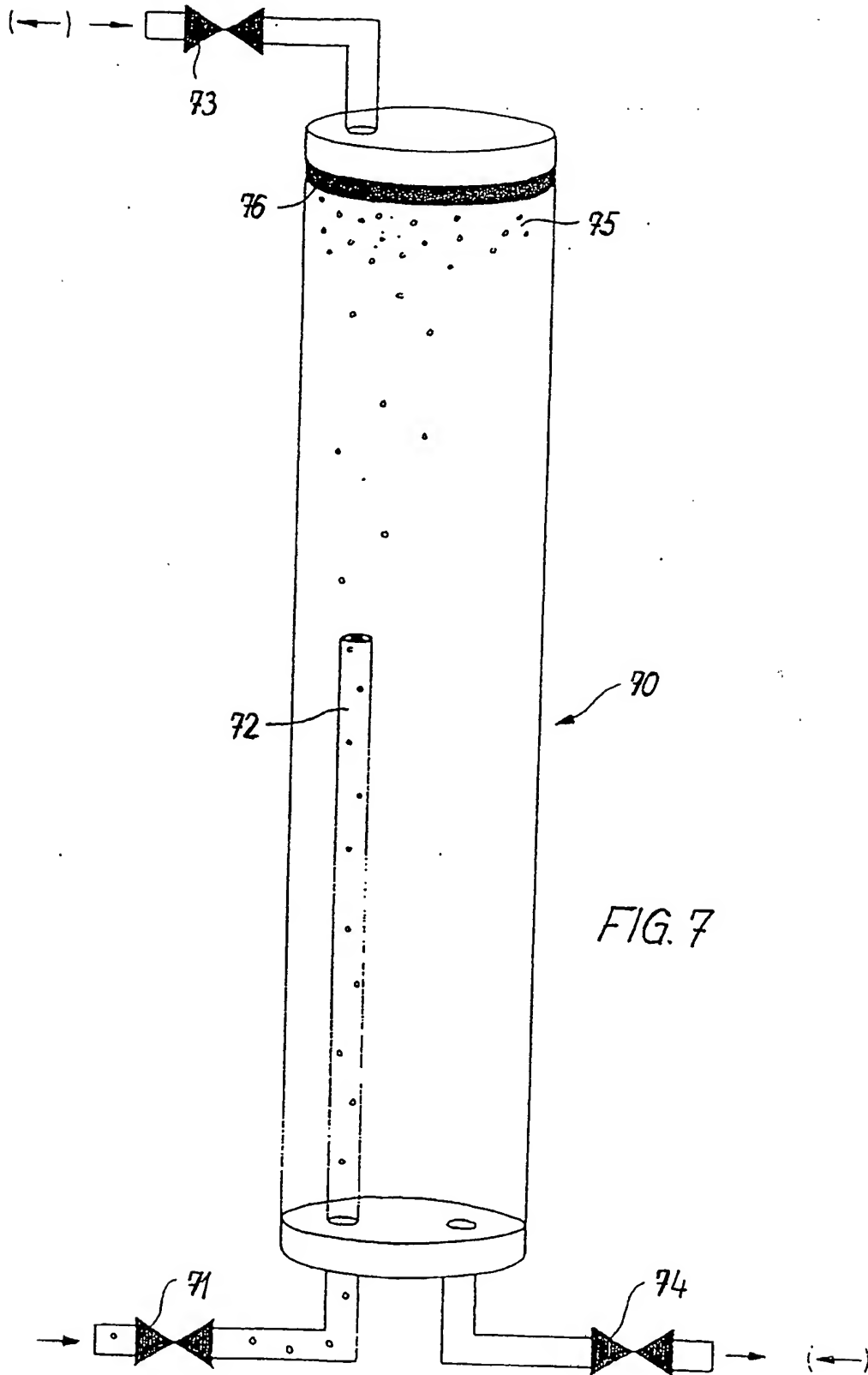


FIG. 6D



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.